

**СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ
ТА ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ**

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ АЛЛОПАТИЧЕСКИХ И ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Тихонов А.И., Ярных Т.Г.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Более двадцати лет основным направлением научной работы кафедры аптечной технологии лекарств является создание и разработка технологии новых лекарственных средств на основе продуктов пчеловодства и других веществ природного и синтетического происхождения в рамках планов НИР НФаУ по темам: «Создание состава и технологии получения биологически активных веществ и лекарственных средств природного происхождения» (№ гос. регистрации 0103U000477) и «Создание гомеопатических лекарственных средств» (№ гос. регистрации 0103U000480).

На кафедре аптечной технологии лекарств академиком А.И.Тихоновым создано и развивается новое научное направление в сфере лекарствоведения, впервые организована научная школа по разработке и внедрению в практическую медицину отечественных лекарственных препаратов на основе биологически активных стандартизованных субстанций продуктов пчеловодства. За время существования этой научной школы были теоре-

тически обобщены и экспериментально развиты представления о биологически активных фракциях прополиса, цветочной пыльцы, меда и доказана возможность их комплексного использования в промышленном производстве лекарств. С этой целью разработаны методические основы создания и промышленного производства лекарственных препаратов из продуктов пчеловодства, обоснованы пути регулирования технологических свойств исходного сырья, биологически активных субстанций, а также методы получения лекарственных препаратов с оптимальными физико-химическими и терапевтическими свойствами. Проводимые сотрудниками кафедры аптечной технологии лекарств исследования по вопросам разработки составов и технологии лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства и других веществ природного и синтетического происхождения носят фундаментальный характер.

Эти научные положения нашли свое отражение в монографиях:

- "Лечебные свойства прополиса" (К., 1977).
- "Технология продуктов пчеловодства" (М., 1986).
- "Оплата труда в пчеловодстве" (М., 1987).
- "Повышение качества продуктов пчеловодства" (М., 1988).
- "Использование продуктов пчеловодства в народном хозяйстве" (М., 1990).

- "Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса" (Х., 1998).
- "Радиационное облучение в технологии фитохимических препаратов" (Х., 2000).
- Готовится к изданию в 2004 году монография "Лекарственные препараты цветочной пыльцы".

Актуальным научным направлением работы кафедры является также разработка и научное обоснование составов и технологии новых гомеопатических лекарственных препаратов, их стандартизация и создание системы контроля качества. Коллективом кафедры разработаны общие статьи на гомеопатические гранулы, тритурации, мази, оподельдоки, суппозитории, которые вошли в дополнение к Государственной фармакопее Украины (2004 г).

Результатом проведенных научных изысканий стало разработка 40 новых оригинальных лекарственных препаратов, из которых 9 внедрено в промышленное производство (настойка прополиса, аэрозоль «Пропомизоль», глазные капли «Пропомикс», субстанция «Полленаза», таблетки «Полензим», фенольный гидрофобный препарат прополиса, фенольный гидрофильный препарат прополиса, глазные лекарственные пленки с прополисом, таблетки «Прополин»). Все внедренные технологии защищены 8 авторскими свидетельствами и 40 патентами.



Научная работа на кафедре аптечной технологии лекарств носит комплексный характер: разрабатывается научно-техническая документация ряда лекарственных препаратов, проводится сотрудничество с различными медицинскими, фармацевтическими и химическими вузами, научно-исследовательскими институтами химико-фармацевтического профиля Украины и России. В период с 1985 по 2004 год разработаны и утверждены 8 опытно-промышленных регламентов, 3 технических условия на косметические кремы, 6 фармакопейных статей и 6 временных фармакопейных статей, 8 технологических регламентов и комплектов АНД.

Кафедра аптечной технологии лекарств выполняет и хозяйственную научно-исследовательскую работу по заказу фармацевтических предприятий Украины в вопросах разработки и внедрения в

промышленное производство биологически активных субстанций и новых лекарственных препаратов. На различных стадиях освоения промышленного производства находятся капсулы «Фенолен», капсулы «Поллентар», мазь «Пролидоксид», суппозитории «Пропофен» и др.

Созданные на основе обножки пчелиной капсулы «Поллентар» (разработчики Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Лелека М.В.) обладают антигипоксическим, актопротекторным, гепатотропным, антитоксическим действием. Рекомендуются при гипертонии, стенокардии, спазмах сосудов головного мозга, тяжелых физических нагрузках и стрессах как адаптоген и иммуномодулятор (декларационный патент № 2003043257 от 15.09.03). На препарат разработаны проекты АНД и технологического регламента; проводятся фармакологические исследования.

Капсулы «Фенолен» (разработчики Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Данькевич О.С., Сидоренко О.В.) обладают противовоспалительным, капилляроукрепляющим, мембраностабилизирующим действием, рекомендуется в комплексной терапии хронических простатитов (декларационный патент № 2003043257 от 11.04.03). Разработаны проекты АНД и технологического регламента; завершаются фармакологические исследования.

Мазь «Пролидоксид» (разработчики Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Хохленкова Н.В.) обладает

высокой противовоспалительной активностью, местноанестезирующим действием и антимикробными свойствами. Рекомендуются для лечения ран в I фазе раневого процесса, ожогов легкой и средней степени, воспалительных инфильтратов, пролежней (декларационный патент № 2003032036 от 08.09.03). Разработаны проекты АНД и технологического регламента; проведена экспертиза образцов препарата; получено разрешение ФК МОЗ Украины на проведение I фазы клинических испытаний (протокол № 6 от 25.06.98 г.).

Суппозитории «Пропофен» (разработчики Тихонов А.И., Азаренко Ю.Н.) обладают противовоспалительным, антимикробным, репаративным действием (подана заявка на патент № 2001074839 от 10.07.02). На препарат утверждены ВФС 42У-125/34/42-908-00 и технологический регламент; получено разрешение ФК МОЗ Украины на проведение I фазы клинических испытаний (письмо № 22/А от 12.01.99 г.).

Наряду с этим кафедра АТЛ выполняет научно-исследовательские работы за счет государственного финансирования. В рамках темы «Создание и внедрение в медицинскую практику противотуберкулезных препаратов на основе производных хинолина, его фторированных аналогов и прополиса» выполняются НИР по разработке настоек «Гретевоск» и «Мелофит» (разработчики Тихонов А.И., Богуцкая Е.Е., Шпичак О.С.) противоту-

беркулезного и антимикробного действия для лечения бронхитов и туберкулеза легких. Оба препарата проходят доклинические исследования, подана заявка на патент (№ 2002119120 от 15.11.02).

В настоящий момент продолжается приоритетное финансирование НИР кафедры по теме «Разработка НТД на мазь «Липовит» и внедрение препарата в промышленность и медицинскую практику». Разработанная на кафедре технология липофильного экстракта цветочной пыльцы запатентована (патент № 97126447 от 30.10.98), и на основе данной субстанции создана мазь «Липовит» (разработчики Тихонов А.И., Котенко А.М., Живора Н.В.), которая обладает противовоспалительным действием, стимулирует репаративные процессы в ране, ускоряя ее грануляцию и эпителизацию, эффективна в репаративной фазе раневого процесса (патент № 97126448 от 30.10.98). Государственным фармакологическим центром Украины рекомендовано провести II фазу клинических испытаний препарата (протокол № 8 от 27.09.01).

Кроме того, одной из приоритетных госбюджетных НИР кафедры, по линии МЗ Украины, является выполнение темы «Создание лекарственных препаратов для лечения хронических простатитов и аденомы предстательной железы». Суппозитории «Поленфен» (разработчики Тихонов А.И., Щерблыкина Л.И., Черных Ю.В.), созданные на основе липофильного экстракта обножки пчелиной,

обладают противовоспалительным и репаративным действием (декларационный патент Украины № 2002119124 от 15.09.03, Бюлл. № 9). На суппозитории разработаны проекты АНД и технологического регламента, проводятся фармакологические исследования с целью представления материалов в Фармакологический центр МЗ Украины.

В настоящее время проводятся доклинические и клинические исследования еще более 20-ти лекарственных препаратов, обладающих противолучевым, противовоспалительным, антимикробным, противовирусным, биостимулирующим действиями, предназначенных для применения в онкологии, офтальмологии, дерматологии, стоматологии, гастроэнтерологии.

Капли в нос «Пропоринол» (разработчики Тихонов А.И., Соколова Л.В., Сятыня М.Л.) обладают выраженной антимикробной, противовоспалительной, мембраностабилизирующей, сосудукрепляющей и репаративной активностью и может обеспечить патогенетическую терапию острого и хронического ринитов (декларационный патент №2001085650 от 17.06.02. Бюлл. № 6); на препарат утверждены ВФС 42У-42/34-1696-99 и технологический регламент; получено разрешение ФК МОЗ Украины на проведение ограниченных клинических испытаний (протокол №1 от 27.12.2000 г.).

Сироп «Пропомедин» (разработчики Тихонов А.И., Ткачук И.А., Сятыня М.Л.) – противо-

воспалительное, антимикробное, ранозаживляющее и антиульцирогенное средство. Мед натуральный, входящий в его состав, оказывает эффективное биостимулирующее действие (патент № 97020548 от 16.10.2000, Бюлл. № 5-II). На сироп утверждены ВФС 42У-42/34-1696-99 и технологический регламент; получено разрешение ФК МОЗ Украины I фазы клинических испытаний.

Таблетки для электрофореза «Апивен» (разработчики Тихонов А.И., Калиниченко Т.В.) оказывают антиоксидантное, антитромботическое действие; блокируют биосинтез тромбина, уменьшают агрегацию тромбоцитов, активируют фибринолитические свойства крови, улучшают коронарный кровоток, а также обладают гиполипидемическим действием.

Ушные капли «Пропотид» (разработчики Тихонов А.И., Тихонова С.А., Зуйкина С.С.) оказывают антимикробное, противовоспалительное, репаративное, регенерирующее, капилляроукрепляющее действие при наружных и средних отитах, фурункулах наружного слухового прохода, отомикозах (декларационные патенты № 2001085651 от 17.06.02, Бюлл. № 6 и № 2003054292 от 15.04.04, Бюлл. № 1). На капли разработаны проекты АНД и технологического регламента, а также технологическая инструкция на изготовление препарата в аптечных условиях.

Присыпка «Пропоцид» (разработчики Тихонов А.И., Тихонова С.А., Макарова О.Е.) обладает антимикробным, противовоспалительным, местноанестезирующим действием при дерматитах, опрелостях, воспалениях кожных складок (декларационный патент Украины № 2002119119 от 15.09.03, Бюлл. №9). Технология производства присыпки апробирована и внедрена в условиях аптек.

Гель стоматологический с фенольным гидрофобным препаратом прополиса (разработчики Тихонов А.И., Козир Г.Р.) – антимикробное, противовоспалительное, репаративное, местноанестезирующее средство для лечения пародонозов (Заявка на выдачу патента № 2003076046. Дата представления 01.07.03).

Аэрозоль пленкообразующий «Профезоль» (разработчики Тихонов А.И., Андреева И.В.) обладает противолучевым, противовоспалительным, капилляроукрепляющим, анестезирующим, репаративным действием, более выраженным по сравнению с облепиховым маслом, широко применяемым в медицинской практике. Рекомендуются для лечения и профилактики лучевых поражений кожи и слизистых (декларационный патент Украины № 2002119120 от 15.08.2003, Бюлл. №8).

На основе высокодисперсного кремнезема Силикс разработана пероральная корригированная суспензия «Энтеросил» (разработчики Тихонов А.И., Ходарченко А.Б.), обладающая сорбци-

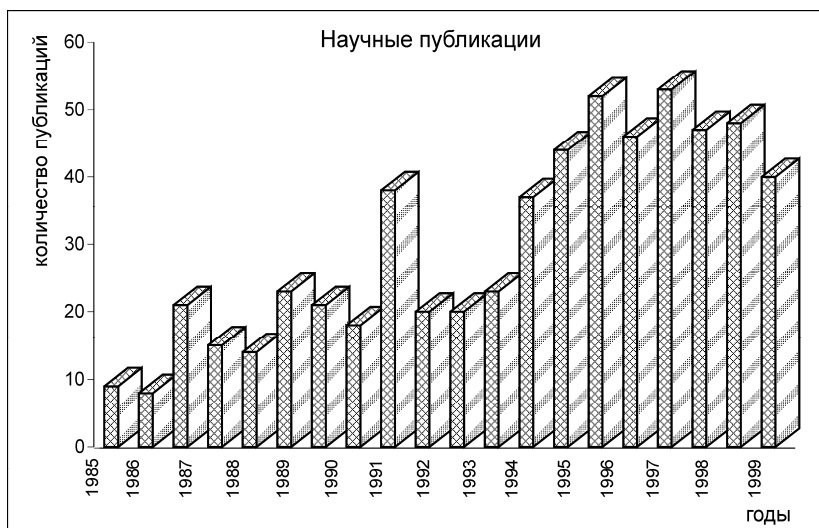
онным действием, рекомендуемая для использования в терапии кишечных отравлений, острых кишечных инфекций различного происхождения.

Для всех создаваемых препаратов разрабатывается не только промышленная технология производства, но и варианты технологии их приготовления в условиях аптек. Созданные технологии, а также методики контроля качества препаратов отражены в информационных письмах: «Состав и приготовление стоматологического геля с препаратом прополиса в условиях аптек»; «Технология и контроль качества мази с прополисом и янтарной кислотой в условиях аптек»; «Технология и контроль качества мази “Пролидоксид” в условиях аптек»; «Состав и технология изготовления суппозиторий с липофильным экстрактом обножки пчелиной в условиях аптек» и др.

Издавна в гомеопатической практике широко применяется пчелиный яд под названием *Apis* (научное название – *Apitoxin*). Под названием *Apisinum* пчелиный яд внесен в номенклатуру гомеопатических лекарств (приказ № 165 от 03.08.89 «О развитии гомеопатического метода в медицинской практике и улучшении организации обеспечения населения гомеопатическими лекарственными средствами»). Проведенные на кафедре исследования позволили разработать новый противоаллергический препарат на основе продуктов пчелы медоносной в виде гранул – *Apis C₆* и мат-

ричную настойку Apis (авторы Тихонов А.И., Тихонова С.А., Осипенко С.Ю.). В настоящее время разрабатывается гомеопатический препарат в виде гранул с ядом пчелиным, обладающий противовоспалительной и противоаллергической активностью.

Проведенным исследованиям посвящено более 1350 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях.



В рамках сотрудничества с практической фармацией кафедрой аптечной технологии лекарств разработаны и утверждены приказом Минздрава Украины методические рекомендации: “Твердые лекарственные формы: Экстемпоральная рецептура”; “Мягкие лекарственные формы: Экстемпоральная рецептура”; “Жидкие лекарственные фор-

мы: Экстемпоральная рецептура”. Изданные методические рекомендации содержат оптимальные варианты технологии с паспортами письменного контроля и оформлением к отпуску наиболее распространенных твердых, жидких и мягких лекарственных препаратов, приготовляемых экстемпорально или как внутриаптечная заготовка. Для обеспечения качества экстемпоральных лекарственных препаратов в аптеках должна функционировать система обеспечения качества, которая включает надлежащую производственную практику (НАП) и контроль качества. Одним из составных элементов НАП является соблюдение условий и технологического процесса производства экстемпоральных препаратов. В соответствии с Законом Украины “Про концепцію загальнодержавної програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу” и приказом Минздрава Украины №637 от 31.12.2003, с целью обеспечения усовершенствования стандартизации и сертификации производства лекарственных средств, сотрудниками кафедры АТЛ разработаны методические рекомендации, в которых изложены требования к приготовлению стерильных и нестерильных лекарственных средств в условиях аптеки.

Результаты научных исследований и разработок кафедры аптечной технологии лекарств были представлены на 67 республиканских и международных научно-практических конференциях,

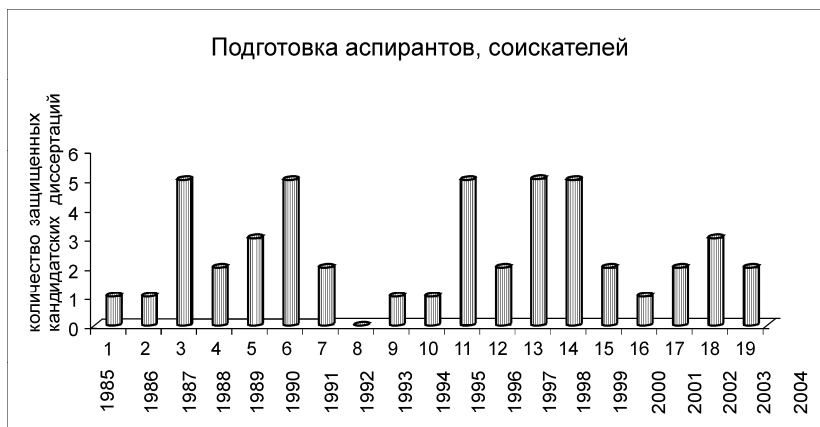
15 съездах фармацевтов, как Украины так и стран СНГ. Особенно следует отметить проведение кафедрой АТЛ в 2002 году II съезда апитерапевтов, на котором рассматривались теоретические и практические аспекты развития пчеловодства и апитерапии в Украине. В 2003 году кафедра аптечной технологии лекарств и кафедра фармацевтической технологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета совместно с Профессиональными ассоциациями врачей-гомеопатов СНГ и Украины провели международную научно-практическую конференцию «Современные вопросы гомеопатии. Миазматическая доктрина Ганемана и ее практическое значение», на которой состоялась открытая дискуссия по вопросам применения и производства гомеопатических лекарственных средств.



Итоги научно-исследовательской работы кафедры аптечной технологии были по праву при-

знаны перспективными и вызывают большой интерес у специалистов. Об этом убедительно свидетельствуют полученные награды, аттестаты и дипломы. Кафедра аптечной технологии лекарств и ее сотрудники получили более 50 дипломов и грамот международных, всеукраинских и областных научных выставок. Указом Президента Украины, за весомый вклад в развитие фармацевтической науки, заведующему кафедрой аптечной технологии лекарств, академику АНТКУ А.И.Тихонову и заведующей кафедры технологии лекарств, профессору Т.Г.Ярных присвоено почетное звание заслуженный деятель науки и техники Украины; за создание высокоэффективных лекарственных препаратов А.И.Тихонов награжден Президентом Украины орденами «За заслуги» II и III степени.

На кафедре всегда уделялось большое внимание подготовке научных кадров высшей квалификации, сформировался высокороботоспособный коллектив кафедры аптечной технологии лекарств, которая является одной из ведущих в Национальном фармацевтическом университете. В период с 1985 года и до настоящего времени на кафедре подготовлено 10 докторов и 45 кандидатов фармацевтических наук, а сегодня обучаются и работают 2 докторанта, 7 аспирантов и соискателей, включая представителей практической фармации.



Многие сотрудники кафедры начинали свою научную деятельность с работы в студенческом научном обществе. Сегодня научные разработки участников СНО посвящены созданию аллопатических и гомеопатических лекарственных средств, усовершенствованию технологий, разработке методик анализа и стандартизации препаратов. Результаты экспериментальных исследований отечественных и иностранных студентов регулярно представляются на семинарах и конференциях молодых ученых и студентов, где представители СНО кафедры неоднократно занимали призовые места (Черных Ю.В., Клименко Л.Ю., Пономарева Л.Н. и др.).

На сегодняшний день выпускники научной школы академика А.И.Тихонова работают в различных отраслях фармации в странах ближнего и дальнего зарубежья (Россия, Грузия, Литва, Таджикистан, США, Германия, Монголия). Также на-

учные кадры, подготовленные кафедрой АТЛ, являются ведущими специалистами технологии лекарственных в Тернопольской медицинской академии, Национальном медицинском университете и Институте народной медицины (г. Киев).

Одним из видов научной работы кафедры является ее издательская деятельность. По всем учебным дисциплинам, преподаваемым на кафедре аптечной технологии лекарственных, сотрудниками кафедры разработаны и изданы учебники:

- Аптечная технология лекарственных. Мягкие лекарственные формы: Учеб. для фармацевт. вузов. / Тихонов А.И., Чаговец Р.К., Ярных Т.Г. / Под ред. А.И.Тихонова. – Х.: Харьковское арендное полиграфическое предприятие, 1993. – 215 с.
- Технология лекарственных: Учеб. для фармацевт. вузов и фак.: Пер с укр. / Тихонов А.И., Ярных Т.Г. / Под ред. А.И.Тихонова. – Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с. Впервые учебник издан на украинском языке в 1995 г. и дважды переиздавался в 2003 и 2004 годах.
- Основы гомеопатической фармации: Учеб. для студ. фармацевт. специальностей вузов / А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, Т.Г.Ярных, В.А.Соболева и др.; Под ред. А.И.Тихонова. – Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002. – 574 с.
- Биофармация: Учебник / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, И.А.Зупанец, О.С.Данькевич и др. / Под ред. А.И.Тихонова. – Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2003. – 262 с.

- Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: Учебник для слушателей институтов, факультетов повышения квалификации специалистов фармации: В 2-х томах / И.М.Перцев, И.А.Зупанец, Л.Д. Шевченко, А.И.Тихонов и др.; Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. – Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 1999. – Т. 1. – 464 с., Т. 2. – 448 с.,

а также учебные пособия и практикумы по аптечной технологии лекарств, практические пособия по технологии лекарств на французском и английском языках; методические рекомендации к практическим занятиям по технологии гомеопатических лекарственных препаратов и проведению практики студентов по специализации "Технология гомеопатических лекарственных средств"; методические рекомендации к учебной пропедевтической практике и производственной практике по аптечной технологии лекарств для иностранных и отечественных студентов. Вся учебная и методическая литература, изданная кафедрой АТЛ, высоко оценена специалистами фармации, имеет дипломы и грамоты различных научных выставок и используется в учебном процессе ряда фармацевтических и медицинских вузов Украины, СНГ, Канады.

Таким образом, несмотря на минимальное финансирование научных исследований и разработок со стороны государства, сотрудники и руковод-

ство кафедры аптечной технологии лекарств используют каждую возможность для продолжения научно-исследовательских работ и доведения разрабатываемых препаратов до аптечных полок с целью расширения ассортимента современных эффективных лекарственных препаратов для применения в отечественной медицинской практике.

К ВОПРОСУ РАСШИРЕНИЯ АССОРТИМЕНТА ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Гриценко И.С., Ярных Т.Г.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Эпидемиологическими исследованиями, проведенными в разных странах мира, установлено, что заболевание простатитом часто встречается уже в 25-45 лет, в пожилом возрасте заболевание может проявляться как аденома предстательной железы. Поэтому, при простатитах лечение должно быть комплексным. Для лечения инфекционного простатита применяют антибактериальные средства – фторхинолоны, макролиды, тетрациклины. Больным острым катаральным простатитом рекомендуется назначение фторхинолонов. При астенизации или гипоандрогении назначают препараты тестостерона внутримышечно или сублингвально.

В терапии хронического простатита применяют лидазу и протеолитические ферменты. Как иммуномоделирующее средство применяют тималин. Восстановление микроциркуляции крови достигается назначением трентала, эскузана, декариса. Кроме того, назначают препараты общеукрепляющего действия: фитин, витамины и др.

С давних времен народная медицина рекомендует для лечения простатитов использовать лекарственные растения и продукты пчеловодства, обладающие антимикробным, противовоспалительным, диуретическим, иммуностимулирующим действием. В последнее время появились препараты цветочной пыльцы – польстимол, парапростом, оказывающие бактериостатическое и общеукрепляющее действие. С целью расширения ассортимента отечественного рынка простатопротекторных препаратов на кафедре аптечной технологии лекарств разрабатываются новые лекарственные препараты на основе продуктов пчеловодства – суппозитории с липофильным экстрактом обножки пчелиной, капсулы и гранулы с нативной обножки пчелиной.

С фармакологической точки зрения обножка пчелиная представляет собой природный сбалансированный комплекс суммы биологически активных веществ: до 30% белка, жиры до 15%, сахара до 40%, вода от 0,5% до 10%. В обножке пчелиной содержится много минеральных веществ:

железо, алюминий, кальций, медь, натрий, фосфор, хром, марганец и другие. Кроме того, в обножке пчелиной найдены следующие аминокислоты: аргинин, метионин, лизин, валин, изолейцин, триптофан, гистидин. В обножке пчелиной содержится много витаминов группы В, витамин РР, биотин, витамины С, Е, Д и каротин, провитамина А (каротин). Поэтому, создание на ее основе гранулированной лекарственной формы для лечения простатитов является перспективным.

СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМИ АНТИМИКРОБНЫМИ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Тихонов А.И., Богуцкая Е.Е., Шпичак О.С.,

Черкасова А.И., Прохода И.А.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Полтавский филиал института пчеловодства,
г. Гадяч

Борьба с туберкулёзом является одной из важнейших проблем современной медицины [1-2]. По данным Министерства здравоохранения и фтизиатрической службы Украины, в настоящее время в постоянном контакте с возбудителем туберкулёза находятся до 2 млрд человек, которые, подвергаются риску развития активной формы этого тяжё-

лого заболевания. Кроме того, нежелательные побочные явления (аллергические реакции, поражение печени, почек, кроветворных органов и др.), возникающие при химиотерапии и часто развивающаяся поливалентная лекарственная устойчивость, приводят к длительному и неэффективному лечению [3]. Усиление фармакологического эффекта и снижение побочного действия синтетических лекарственных средств возможно за счёт введения в схемы фармакотерапии туберкулёза веществ природного происхождения. Одной из таких групп являются продукты пчеловодства, обладающие широким спектром фармакологического действия и низкой токсичностью [4-5].

Нами проведен анализ литературы, на основании которого были сделаны выводы, что наиболее перспективным направлением среди апипродуктов являются личинки пчелиной огнёвки и трутнёвого расплода, предполагаемое действие которых на возбудителя туберкулёза связано с их способностью разрушать липидно-протеиновую капсулу микобактерий за счёт наличия в апипродуктах пищеварительных ферментов [6]. Нарушение целостности липидно-протеиновой капсулы лишает вирулентности микобактерии туберкулёза и делает их более доступными для бактерицидного и бактериостатического действия противотуберкулёзных средств.

Так как туберкулёз сопровождается воспалительными процессами в органах дыхания, пред-

ставляло интерес рассмотреть возможность применения лекарственного растительного сырья в комплексе с продуктами пчеловодства. Анализ литературных данных показал, что наиболее перспективным сырьём в этом отношении являются корневища с корнями девясила высокого, корневища с корнями солодки голой, трава фиалки трёхцветной, трава зверобоя продырявленного, цветки липы сердцевидной, корневища с корнями аира обыкновенного, листья подорожника большого, трава мяты перечной и др. [2].

Сотрудниками кафедры аптечной технологии лекарств Национального фармацевтического университета и Полтавского филиала института пчеловодства разработан состав и технология ряда лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства и лекарственного растительного сырья:

- настойка «Гретавоск», полученная на основе личинок огнёвки пчелиной;
- настойка «Мелофит» – комплексный препарат, в состав которого входят матричная настойка из личинок огнёвки пчелиной и спиртовое извлечение из лекарственного растительного сырья;
- биомасса и лиофилизированный порошок трутнёвого расплода «Билар».

Нами изучены их физико-химические свойства, разработаны методики качественного и количест-

венного анализа биологически активных веществ (аминокислот, углеводов, жирных кислот, макро- и микроэлементов, фенольных соединений и др. [7-11]).

Разработанные препараты проявляют противотуберкулёзное действие, а также антимикробную и иммуномодулирующую активность. Особенно это касается комплексного препарата «Мелофит» и лиофилизированного порошка «Билар».

При изучении острой токсичности препаратов на животных, установлено, что они относятся к группе практически нетоксичных препаратов. Это весьма важно, так как большинство химиотерапевтических средств, применяемых для лечения этого тяжёлого заболевания, довольно токсичны, что ограничивает возможность их длительного применения.

Таким образом, биомасса личинок пчелиной огнёвки и трутней является перспективным сырьём для создания новых лекарственных препаратов. Положительным является и то, что сырьевая база не ограничена, а сырьё является относительно дешёвым. На основе личинок огнёвки пчелиной разработаны настойка и лиофилизированный порошок трутнёвого расплода, которые рекомендуются как самостоятельные лекарственные средства, а также в сочетании с синтетическими противотуберкулёзными препаратами с целью усиления их основного фармакологического действия.

В настоящее время получены заключения Государственного предприятия «Украинского института промышленной собственности» (Укрпатент) на изобретение противотуберкулёзного средства «Билар» и «Гретавоск».

На базе Национального фармацевтического университета проводится углублённое изучение фармакологического спектра действия полученных препаратов, а также доклинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of tuberculosis: guidelines, for national programs. – Geneva: WHO, 1993. – 49 p.
2. Тихонов О.І., Шпичак О.С., Богуцька О.Є. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та пошук нових протитуберкульозних препаратів. // Вісник фармації. – 2003. – №1 (33). – С. 42-45.
3. Машковский Н.Д. Лекарственные средства. 2-ой том. – М.: Новая волна, 2000. – 608 с.
4. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. акад. А.И.Тихонова. – Х.: Основа, 1998. – 384 с.
5. Шпичак О.С., Тихонов О.І. Застосування продуктів бджільництва при лікуванні органів дихання. // Апітерапія: погляд у майбутнє: Матеріали II з'їзду апітерапевтів України (31 жовт.-1 листоп. 2002 р., м. Харків) / Редкол.: В.П.Черних, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2002. – С. 160-163.
6. Корнеев Ф.Д. Дары восковой моли // Пчеловодство. – 1999. – № 4. – С. 55-56.
7. Шпичак О.С., Тихонов О.І., Богуцька О.Є. Фізико-хімічні дослідження нового протитуберкульозного препарату "Фіто-Гретевіск". // Вісник фармації. – 2003. – №2 (34). – С. 35-38.
8. Шпичак О.С., Тихонов О.І., Богуцька О.Є. Хроматографічне дослідження амінокислотного складу настой-

- ки "Фіто-Гретевіск". // Науково-практичний журнал "Фармаком". – 2003. – №4. – С. 72-76.
9. Шпичак О.С., Тихонов А.И., Богуцкая Е.Е. Микроэлементный анализ настойки "Фито-Гретавоск". / Збірник наукових статей "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики". – Випуск XII. – Том III. – Запоріжжя, 2004. – С. 99-105.
 10. Прохода І.О., Черкасова А.І., Гречка Г.М. Гомогенат трутневих личинок – новий продукт бджільництва для виготовлення апіпрепаратів // Бджільництво. – 2002. – НИИП. – № 24. – С. 101-103.
 11. Черкасова А.І., Неділька А.Ф., Прохода І.О. Вивчення якості гомогенату трутневих личинок за сумою амінокислот у перерахунку на глютамінову кислоту // Бджільництво. – 2002. – НИИП. – № 24. – С. 103-105.

ВИБІР МАТЕРІАЛІВ КЛАПАНО-РОЗПІЛЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ В ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОМУ АЕРОЗОЛІ З ФГПП

Андрєєва І.В., Тихонов О.І.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Для забезпечення стабільності препарату і надійної роботи аерозольної упаковки дуже важливим є правильний вибір матеріалів клапано-розпилювальної системи.

З великої кількості пластмас і гуми, що випускаються вітчизняною промисловістю, для медичних потреб може бути використана відносно невелика номенклатура, що може бути пояснено недостатнім вивченням поєднання полімерних матері-

алів з фармацевтичними препаратами і тими жорсткими вимогами, які висуваються до полімерних матеріалів, що застосовуються для цих цілей.

З даних літератури відомо, що при коефіцієнті набухання гуми або пластмаси вище 5-10% початкової ваги за перші десять діб, вони непридатні для деталей, які мають постійний контакт із вмістом аерозольної упаковки. Таким чином, набухання пластмас і гуми є одним з важливих показників фізико-хімічної сумісності з середовищем.

Нами досліджені набухання пластмас і гуми у аерозольному препараті і його концентраті.

Для дослідження зразки матеріалів передчасно очищали від забруднень і зважували на аналітичних вагах з точністю до 0,0001 г, потім їх поміщали у препарат і витримували при температурі 45°C 30 діб.

По закінченні терміну випробування визначали зміни ваги зразків і розраховували коефіцієнт набухання за формулою:

$$K = \frac{P_1 - P}{P} \cdot 100,$$

де: P – вага зразка до контакту з препаратом, г;

P₁ – вага зразка після контакту з препаратом, г;

K – коефіцієнт набухання.

В результаті проведених досліджень встановлено, що коефіцієнт набухання в аерозольному препараті приблизно у 2 рази вище, ніж у концен-

траті, що пов'язано з дією хладону.

Найбільш стабільними матеріалами є поліетилен НД, поліамід, пентопласт і резина марки МА-160.

Одержані дані враховано при виборі матеріалів упаковки препарату.

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА
ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ
ВАЛЕРІАНИ ТА ХМЕЛЮ**

Григорчук О.Ю., Тихонов О.І.,
Грошовий Т.А., Вронська Л.В.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Тернопільська державна медична академія
ім. І.Я.Горбачевського, м. Тернопіль

В останні роки спостерігається цікавість до створення комплексних препаратів на основі валеріани лікарської і хмелю. За кордоном відомо декілька десятків лікарських препаратів, що містять екстракт валеріани (від 0,05 до 0,25 г) та екстракт хмелю (від 0,08 до 0,1 г) [1, 4, 6-7].

Метою наших досліджень було створення вітчизняного лікарського засобу, що містить густі екстракти валеріани і хмелю. Раніше нами були проведені дослідження щодо вибору допоміжних ре-

човин із метою отримання таблеток на основі густих екстрактів валеріани і хмелю [2]. Метою наших подальших досліджень було вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток на основі густих екстрактів валеріани і хмелю.

Для відібраних раніше кращих допоміжних речовин необхідно встановити оптимальне їх співвідношення в таблетках з екстрактами валеріани і хмелю. Перелік кількісних факторів (кількості допоміжних речовин) та їх рівнів наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток з екстрактами валеріани і хмелю

| Фактори | Нижній рівень | Верхній рівень |
|---|---------------|----------------|
| x_1 – кількість магнію карбонату основного, г | 0,04 | 0,06 |
| x_2 – кількість цукру, г | 0 | 0,0177 |
| x_3 – кількість натрію кроскармелльози, г | 0 | 0,0177 |
| Фактори | Нижній рівень | Верхній рівень |
| x_4 – кількість Vitocel, г | 0, | 0,01 |
| x_5 – кількість МКЦ-101, г | 0 | 0,01 |

| | | |
|---|---|--------|
| x ₆ – кількість Kollidon CL, г | 0 | 0,015 |
| x ₇ – кількість Metolosa SM-15, г | 0 | 0,01 |
| x ₈ – кількість Metolosa 90 CH 100000, г | 0 | 0,01 |
| x ₉ – кількість МКЦ 102, г | 0 | 0,0064 |

При складанні рецептури таблеток з екстрактами валеріани і хмелю в тих випадках, коли фактор (фактори) вивчався на нижньому рівні і, отже, відповідно допоміжна речовина (речовини) в таблетках була відсутня, масу таблеток доводили до необхідної середньої маси за допомогою крохмалю картопляного.

Вивчення 9-ти кількісних факторів проводили за допомогою дробного факторного експерименту типу 2^{9-5} [5]. Матриця планування експерименту та результати випробування таблеток з екстрактами валеріани і хмелю наведені в табл. 2.

Зв'язок між вивченими факторами та однорідністю дозування в масі таблеток екстрактів валеріани і хмелю (y_1) описується таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 3,26 + 0,066x_1 - 0,215x_2 + 0,016x_3 + 0,647x_4 - 0,194x_5 + 0,04x_6 - 0,271x_7 - 0,044x_8 + 0,45x_9$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості метилцелюлози марки SM 15, цукру та мікрокристалічної целюлози марки МКЦ 101 відхилення від середньої маси таблеток екстракту валеріани і хмелю було найменшим. Позитивний результат щодо однорідності дозування таблеток отримано також у випадку використання метилцелюлози марки Metolosa 90 CH 100000.

Суттєво впливає на збільшення відхилення від середньої маси таблеток використання таких речовин як Vitocel та МКЦ 102. Так, збільшення кількості в в таблетках Vitocel дало майже в три рази гірші результати, ніж МКЦ 101. Спостерігається схильність до збільшення відхилення від середньої маси таблеток при використанні магнію карбонату основного та Kollidon CL, тоді як збільшення кількості натрію кроскармельози майже не впливає на відхилення від середньої маси.

Вивчався вплив досліджених факторів на механічну стійкість таблеток з екстрактами валеріани і хмелю до роздавлювання (y_2). Цю залежність ілюструє таке рівняння регресії:

$$y_2 = 110,99 + 7,84x_1 + 6,86x_2 - 6,98x_3 - 8,94x_4 + 4,165x_5 - 4,53x_6 + 10,9x_7 + 1,72x_8 - 6,86x_9$$

Згідно з рівнянням регресії, найкращим показником стійкості до механічного навантаження володіли таблетки, що містили метилцелюлозу марки SM 15, магнію карбонат основний та цукор. Дещо зменшується стійкість таблеток до роздавлювання при використанні мікрокристалічної целюлози марки МКЦ 101. Використання метилцелюлози Metolosa 90 СН 100000 дало в 5 разів менший показник стійкості до роздавлювання, ніж при використанні Metolosa SM 15. Найгірші результати отримали при використанні Vitocel, натрію кроскармельози та МКЦ 102.

При дослідженні взаємозв'язку вивчених факторів з показником стирання таблеток з екстрактами валеріани і хмелю в установці псевдозріженого шару (y_3), отримали таке рівняння регресії:

$$y_3 = 0,70 - 0,123x_1 - 0,043x_2 + 0,079x_3 - 0,084x_4 - 0,05x_5 + 0,2x_6 - 0,075x_7 + 0,115x_8 - 0,03x_9$$

Як видно із рівняння регресії, найменше значення показника стирання в установці псевдозріженого шару мали таблетки з екстрактами валеріани і хмелю, що містили у своєму складі магнію карбонат основний. Трохи поступається магнія карбонат основному Vitocel та метилцелюлоза марки Metolosa SM 15. Використання ж цукру та мікрокристалічної целюлози марки МКЦ 101 дало май-

же в три рази нижчі результати, ніж магнію карбонату основного. Дещо нижчий результат за значенням u_3 отримали при використанні мікрокристалічної целюлози МКЦ 102, хоча дані результати в межах допустимого. Гірші результати отримано при використанні натрію кроскармельози та Metolosa 90 СН 100000, їм поступається майже вдвічі Kollidon CL.

При дослідженні часу розпадання таблеток з екстрактами валеріани і хмелю (u_4) вивчали залежність даного показника від складу допоміжних речовин. Взаємозв'язок між досліджуваними факторами та часом розпадання таблеток з екстрактами валеріани і хмелю видно з такого рівняння регресії:

$$u_4 = 50,31 + 4,56x_1 - 1,31x_2 - 21,56x_3 - 4,56x_4 + 5,94x_5 - 5,19x_6 + 2,31x_7 + 26,69x_8 - 2,81x_9$$

Встановлено, що таблетки, які містили натрію кроскармельозу розпадалися найшвидше, причому час їх розпаду набагато (близько в 2,2 рази) був менший, ніж таблеток, що містили Vitocel і Kollidon CL, яким дещо поступається МКЦ 102 та цукор. Найдовше розпадалися таблетки, до складу яких входила Metolosa 90 СН 100000. Збільшується час розпадання таблеток екстрактів валеріани і хмелю при введенні до їх складу магнію карбонату основного та Metolosa SM 15.

Досліджували як впливають кількісні фактори на вміст поліфенолів та флавоноїдів в таблетках з екстрактами валеріани і хмелю. Для вмісту флавоноїдів ця залежність описується таким рівнянням регресії:

$$Y_5=0,00115-0,000025x_1-0,000025x_2-0,00005x_3-0,00005x_4+0,0000125x_5-0,0001x_6-0,0000125x_7-0,0000125x_8+0,000025x_9$$

Найкращі результати щодо вмісту флавоноїдів в таблетках отримані при використанні МКЦ 102 і МКЦ 101. Суттєво знижує вміст флавоноїдів у таблетках присутність в їх складі Kollidon CL. Всі інші вивчені допоміжні речовини дещо сприяють зменшенню флавоноїдів в таблетках.

Рівняння регресії, що описує взаємозв'язок вивчених факторів і вмісту поліфенолів має такий вигляд:

$$y_6=0,007993-0,000106x_1-0,000056x_2-0,000031x_3-0,000118x_4+0,000006x_5-0,000481x_6+0,000106x_7+0,000031x_8+0,000068x_9$$

Згідно з наведеним рівнянням видно, що таблетки з екстрактами валеріани і хмелю, які містили магнію карбонат основний, Kollidon CL та Vitocel знижують кількісний вміст поліфенолів. Менш суттєве зниження кількості поліфенолів відбувається при наявності в таблетках цукру, натрію кроскармеллози. Позитивні результати щодо вмісту поліфенолів дає присутність у таблетках МКЦ

102 та Metolosa 90 CH 100000, а найкращі – Metolosa SM 15.

На підставі аналізу рівнянь регресії робили висновки щодо впливу кожного із кількісних факторів на сумарний показник якості таблеток екстракту валеріани і хмелю – функцію бажаності [3] та приймали рішення про доцільність використання тої чи іншої речовини в складі таблеток.

Кількість магнію карбонату основного (x_1) позитивно впливає на функцію бажаності. Із збільшенням кількості магнію карбонату основного покращуються механічні характеристики таблеток, хоч дещо збільшується час їх розпаду. Цей фактор підлягає більш детальному вивченню.

Збільшення кількості цукру (x_2) в таблетках найбільш суттєво позитивно впливає на функцію бажаності. При наявності цукру в складі таблеток підвищуються їх механічні характеристики і в цей же час суттєво знижується час їх розпаду. Цей фактор доцільно вивчити більш детально.

Введення натрію кроскармельози (x_3) до складу таблеток екстракту валеріани і хмелю значно суттєво підвищує значення функції бажаності. Вплив цього фактора на функцію бажаності майже вдвічі менший, ніж фактора x_2 . Дана речовина дещо знижує механічні характеристики таблеток, однак найбільш суттєво сприяє прискоренню їх розпаду. Цю речовину теж доцільно вивчити більш детально.

При введенні мікрокристалічної целюлози марки Vitocel до складу таблеток екстрактів валеріани і хмелю значення функції бажаності підвищується несуттєво. Ця нова речовина із групи мікрокристалічних целюлоз заслуговує уваги як перспективна допоміжна речовина, однак поки що не зареєстрована в Україні, тому з подальших досліджень була виключена.

За наявності мікрокристалічної целюлози марки МКЦ 101 (x_5) у складі таблеток екстракту валеріани і хмелю значення функції бажаності зменшується. Хоча ця речовина позитивно впливає на механічні характеристики таблеток, однак вона суттєво збільшує час їх розпадання і за впливом на функцію бажаності вона суттєво поступається мікрокристалічній целюлозі марки МКЦ 102. Тому дану речовину із подальших досліджень було виключено.

Введення Kollidon CL (x_6) до складу таблеток веде до зменшення значення функції бажаності. Kollidon CL знижує механічну міцність таблеток, хоч дещо сприяє прискоренню часу їх розпаду. Цю допоміжну речовину не включали в наступні дослідження.

Використання метилцелюлози марки Metolosa SM 15 (x_7) сприяє суттєвому збільшенню значення функції бажаності. Позитивний сумарний вплив Metolosa SM 15 на таблетки майже рівний впливу натрію кроскармельози, і ця нова речовина заслу-

говує подальшого вивчення. Вона підвищує механічну міцність таблеток до стирання, зменшує стирання таблеток у псевдозрідженому шарі та сприяє кращій однорідності дозування маси таблеток.

Використання високомолекулярної метилцелюлози марки 90 SH 100000 (x_8) навпаки сприяє суттєвому зменшенню функції бажаності, що обумовлено здатністю цієї речовини сповільнювати час розпаду отриманих таблеток. Тому цю речовину з подальших досліджень було виключено.

Присутність мікрокристалічної целюлози марки МКЦ 102 (x_9) у складі таблеток сприяє підвищенню значення функції бажаності. Цей зразок мікрокристалічної целюлози вдвічі переважає Vitocel, тому його було вирішено вивчити більш детально.

На підставі проведених досліджень встановлено вплив дев'яти кількісних факторів на основні властивості таблеток екстракту валеріани і хмелю. До наступного етапу експериментальних досліджень рекомендовано включити п'ять факторів і виключити із досліджень чотири кількісних фактори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Валерианотерапия нервно-психических болезней / Н.С.Фурса, В.Г.Корниевская, Е.А.Григорьева и др. // Запорожье, 2002. – 293 с.
2. Григорчук О.Ю., Тихонов О.І., Грошовий Т.А. Вплив режимів екстракції на вихід діючих речовин шишок хмелю // Вісник фармації. – 2002. – № 3 (31). – С. 47-50.

3. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. – К., 1992. – 187 с.
4. Компедиум 2001/2002 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: Морин, 2001. – 1536 с.
5. Новик Ф.С., Арсов Я.Б. Оптимизация процессов технологии металлов методами планирования экспериментов. – М.: Машиностроение; София: Техника, 1980. – 304 с.
6. Arzneimittel Kompendium der Schweiz–97. Jurg Morant und Hands Ruppenner – Documed. – P. 2864.
7. Rote Liste – 1998. Arzneimittel Verzeichnis des P.P.J. Editio cantor. – Aulendorf / Wurt. – P. 3069.

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПЛІВОК З ДЕКАМЕТОКСИНОМ

Дмитрієвський Д.І., Барковська О.Я.,

Асланянц А.А.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

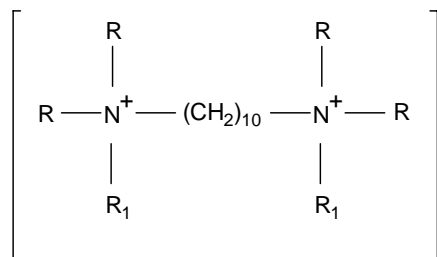
Стоматологічна служба – одна із самих масових спеціалізованих видів медичної допомоги. Тому розробка і впровадження в стоматологічну практику нових, більш досконалих лікарських препаратів, які відрізняються зручністю застосування, пролонгованою дією та контрольованою швидкістю вивільнення діючих речовин, є однією з важливих завдань медичної науки та практики.

Серед стоматологічних захворювань найбільш розповсюджені запальні процеси слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонту. Для їх лікування використовують розчини для зрошення та аплікацій, пасти, суспензії, аерозолі та інші. Застосування більшості з них пов'язано з цілою низкою незручностей, що суттєво впливає на їх лікувальні властивості, а в результаті постійного контакту зубів та ясен зі слиною здійснюється вимивання лікарського препарату, що потребує багаторазового його застосування. Тому, створення нових пролонгованих лікарських препаратів, спроможних підтримувати оптимальну терапевтичну концентрацію діючої речовини у слизовій оболонці порожнини рота та тканинах пародонту протягом певного часу має велике практичне значення.

Нами розробляються лікарські форми пролонгованої дії – полімерні стоматологічні плівки (ПСП) з контрольованою швидкістю вивільнення діючих речовин, що досягається шляхом взаємодії між аніоноактивними групами полімеру та двозарядними катіонами лікарських засобів. У результаті такої взаємодії утворюється більш стабільна "сітчаста" структура полімеру, розчинність та інші властивості якого значною мірою залежать від концентрації "зшиваючого" катіону.

Мета даної роботи – розробка технологій ПСП з декаметоксином (1,10-декаметилен-біс (N,N-диметилметоксикарбонілметил) амонію дихлорид) та

вивчення впливу концентрації цього органічного катіону на фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості полімерних плівок на основі аніонних поліелектролітів.



Вибір складу плівок з декаметоксином (відповідає вимогам ФС 42-1814-88) здійснювали експериментально. Як плівкоутворювачі використовували 3-4% водні розчини аніонних поліелектролітів: натрій-карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ) та натрій альгінату. Як пластифікатори застосовували гліцерин у кількості 10% від маси плівкоутворювача, поліетиленоксид 400 (ПЕО 400) та пропіленгліколь (ПГ) у кількості 5% від маси плівкоутворюючої речовини. Попередніми дослідженнями доведено, що така кількість пластифікаторів забезпечує необхідні структурно-механічні властивості ПСП: еластичність (1-3 мм на приладі ШГ-1) і міцність при розтягуванні (в межах 320-700 кг/см²).

Технологія ПСП складається з виготовлення розчину полімеру, введення пластифікатора і розчину декаметоксину, перемішування за допомо-

гою механічної мішалки, центрифугування розчину для видалення пухирців повітря (деаерації), дозування одержаної маси у чашки Петрі для наступної сушки і одержання пластин. Оптимальний режим сушки плівкової маси $50 \pm 5,0^{\circ}\text{C}$, при цьому відсутня небезпека деформації висушеної плівки і забезпечується стабільність введеного лікарського засобу. З одержаних пластин відпресовували округлі плівки діаметром 16 мм, товщиною 0,5 мм.

Вивільнення декаметоксину з плівок вивчали методом діалізу через целофанову мембрану у фізіологічний розчин при температурі $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Вплив концентрації декаметоксину на швидкість набрякання та розчинення ПСП вивчали за допомогою запропонованої нами методики при $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Зіставлення одержаних результатів з вивчення вивільнення декаметоксину з плівок, швидкості їх набрякання та розчинення дозволяє зробити висновки, що введення двозарядного органічного катіону до розчину аніонних поліелектролітів (Na-KMЦ та натрій альгінату), в полімерних ланцюгах яких є карбоксильні іони, супроводжується їх взаємодією, в результаті чого утворюється "сітчаста" структура полімеру, швидкість набрякання та розчинення якого залежить від кількості "зшиваючого" катіону (декаметоксину).

Враховуючі одержані результати, а також технологічну доступність допоміжних речовин, для подальших фізико-хімічних, мікробіологічних та

біологічних досліджень відібрані плівки на натрій-карбоксиметилцелюлозі з пластифікатором гліце-рином.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ КАПСУЛ “ПОЛЛЕНТАР”

Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Лелека М.В.,
Грошовий Т.А.

Тернопільська державна медична академія
ім. І.Я. Горбачовського, м. Тернопіль
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Значний практичний інтерес представляє розробка лікарських препаратів природного походження для посилення енергозабезпечення організму людини [4]. З цією метою проводяться дослідження суміші обніжжя бджолиного з кислотою бурштиною у вигляді капсульованої лікарської форми під назвою "Поллентар".

Приготування капсульованого препарату без гранулювання – прямим наповненням – представляє великий практичний інтерес, перш за все, в силу своєї економічності. Він не вимагає додаткового устаткування, скорочує енерговитрати, підвищує виробничість праці.

Попередніми дослідженнями встановлено, що змінити технологічні властивості суміші обніжжя бджолиного і кислоти бурштинової можна при введенні до їх складу не менше 8% допоміжних речовин [3]. Було вирішено провести дослідження при мінімальній кількості допоміжних речовин з тим, щоби встановити, які з них є найбільш перспективними при складанні оптимальної рецептури капсул "Поллентар". З цією метою було взято чотири групи допоміжних речовин, які згруповані за чотирма якісними факторами. Віднесення допоміжних речовин до тієї чи іншої групи базувалось на їх належності до класу хімічних сполук, або до здатності змінювати певні властивості порошків (плинність, кут природного відкосу та ін.) Отже, за сукупністю чотирьох показників, які характеризують поведінку порошкоподібної суміші кислоти бурштинової та обніжжя бджолиного, для подальших досліджень з шістнадцяти допоміжних речовин відібрані вісім: МКЦ 102, Prosolv, Kollidon 17 PF, ПВП, Ludipress, натрію хлорид, аеросил і тальк.

Для відібраних з кожної групи допоміжних речовин необхідно було встановити оптимальні співвідношення в складі капсул "Поллентар". Це було предметом наших наступних досліджень.

Відібрані з кожної вивченої групи допоміжні речовини необхідно було вивчити більш детально. На другому етапі вивчали вплив кількісних факто-

рів на властивості капсул "Поллентар". З кожної групи вивчених речовин подальшому дослідженню підлягали дві речовини, які давали кращі результати за значеннями функції бажаності, або за окремими показниками. Такий поділ дозволить встановити, яка допоміжна речовина більш суттєво впливає на технологічні властивості порошкоподібних мас з обніжжям бджолиним і кислотою бурштиною.

Перелік кількісних факторів і їх рівнів наведений в таблиці 1.

Таблиця 1

Кількісні фактори і їх рівні, які вивчалися при розробці оптимального складу капсул "Поллентар"

| Фактори | Рівні факторів | |
|--|----------------|-------------|
| | Нижній "–" | Верхній "+" |
| x ₁ – кількість МКЦ 102, % | 0,5 | 1,0 |
| x ₂ – кількість Prosolv, % | 0,5 | 1,0 |
| x ₃ – кількість Kollidon 17 PF, % | 0,5 | 1,0 |
| x ₄ – кількість ПВП, % | 0,5 | 1,0 |
| x ₅ – кількість Ludipress, % | 0,5 | 1,0 |

| Фактори | Рівні факторів | |
|--|----------------|-------------|
| | Нижній “-“ | Верхній “+” |
| x ₆ – кількість натрію хлориду, % | 0,5 | 1,0 |
| x ₇ – кількість аеро-силу, % | 0,5 | 1,0 |
| x ₈ – кількість тальку, % | 0,5 | 1,0 |

При складанні рецептури капсул "Поллентар" у тих випадках, коли фактори вивчалися на нижньому рівні “-“, до розрахункової середньої маси капсул з вмістом 8% допоміжних речовин використовували крохмаль картопляний висушений.

Необхідно було встановити, як впливають кількісні фактори на основні показники порошкових мас капсул. Інформації про можливий напрямок впливу кількісних факторів на властивості порошкових мас капсул Поллентар немає, тому вивчення восьми кількісних факторів доцільно проводити за допомогою відсіюючого експерименту – методу випадкового балансу [2].

План експерименту та результати досліджень капсул "Поллентар" наведені в табл. 2.

Вплив кількісних факторів на властивості порошкоподібних мас досліджували за допомогою діаграм розсіювання за величиною медіан.

Найбільш суттєво на плинність порошків впливають фактори x_1 і x_7 – із збільшенням кількості МКЦ 102 і аеросилу в складі порошкоподібної маси її плинність погіршується.

Збільшення кількості Prosolv та ПВП веде до покращення значення плинності. Вплив Ludipress аналогічний, але виражений слабше. Меншою мірою на плинність впливає збільшення кількості натрію хлориду і тальку. Із збільшенням їх кількості плинність погіршується. Kollidon 17 PF на плинність не впливає.

На кут природного відкосу порошкових мас найбільшою мірою впливає фактор x_7 – із збільшенням кількості аеросилу спостерігається зменшення значення y_2 . Збільшення кількості Kollidon 17 PF в складі порошкових мас також покращує значення кута природного відкосу, але його вплив слабший. Вплив кількості ПВП і Ludipress ще слабший і на значення y_2 ці дві речовини впливають позитивно.

Із збільшенням кількості МКЦ 102 і Prosolv в складі порошкових мас капсул "Поллентар" значення y_2 погіршується. Аналогічно, але меншою мірою впливає на значення y_2 збільшення кількості натрію хлориду в складі досліджуваних порошкових мас. Збільшення кількості тальку, однієї з найбільш ефективних речовин у виробництві таблеток, на значення кута природного відкосу не впливає.

Вплив вивчених восьми факторів на насипну щільність порошкових мас з обніжжям бджолиним і кислотою бурштиною можна зобразити так:

$$x_7 > x_1 > x_5 > x_8 > x_2 = x_3 = x_6 > x_4.$$

Найбільшою мірою на насипну щільність порошкових мас капсул впливає кількість аеросилу в їх складі – збільшення кількості x_7 веде до суттєвого підвищення y_3 . Підвищує значення y_3 , але втричі слабше, збільшення кількості тальку, натрію хлориду і ПВП в складі досліджуваних порошкових мас.

Збільшення кількості МКЦ 102, Ludipress і Prosolv в складі капсул веде до зниження значення y_3 .

Вплив вивчених факторів на насипну щільність після усадки порошкових мас сумішей обніжжя бджолиного і кислоти бурштинової можна зобразити так:

$$x_7 > x_1 > x_8 > x_2 > x_6 > x_3 = x_5 = x_4.$$

Можна зробити висновок, що із збільшенням кількості аеросилу, тальку і натрію хлориду в складі порошкових мас суміші обніжжя бджолиного і кислоти бурштинової значення y_4 покращуються.

Із збільшенням кількості МКЦ 102 і Prosolv в складі порошкових мас насипна щільність після усадки зменшується. Вплив факторів x_3 , x_4 і x_5 на y_4 є статистично незначущий. Необхідно відмітити вплив фактора x_5 на y_4 , хоча на y_3 даний фактор не впливає.

Вплив кількісних факторів на узагальнений показник порошкоподібних мас визначали за допомогою функції бажаності [1].

Вплив кількісних факторів на функцію бажаності можна зобразити наступним рядом переваг: $x_7 \gg x_1 = x_2 = x_5 > x_3 = x_6 > x_8 > x_4$.

Визначальний вплив на функцію бажаності проявляє фактор x_7 – із збільшенням кількості аеросилу в порошковій масі капсул Поллентар їх сукупний показник покращується. До підвищення значення функції бажаності веде збільшення кількості Prosolv, Ludipress, Kollidon 17 PF, натрію хлориду і тальку в порошковій масі капсул. Збільшення кількості МКЦ 102 веде до погіршення значення функції бажаності. Фактор x_4 (кількість ПВП) в межах вивчених інтервалів на функцію бажаності не впливає.

На підставі контролю якості порошкових мас капсул Поллентар за окремими відгуками (y_1, y_2, y_3, y_4) і функцією бажаності можна зробити наступні узагальнення.

Із збільшенням кількості МКЦ 102 (x_1) в порошковій масі капсул відбувається погіршення значень y_1, y_2, y_3 і y_4 . МКЦ 102 із складу допоміжних речовин капсул Поллентар доцільно вилучити.

Із збільшенням кількості Prosolv (x_2) в порошковій масі капсул покращується значення y_1 , однак погіршуються значення y_2, y_3 і y_4 . Цю речовину необхідно вивчити більш детально.

Із збільшенням кількості Kollidon 17 PF (x_3) суттєво покращується значення y_2 , дещо покращується значення y_3 , при статистичній незначущості y_2 і y_4 . Вказану речовину доцільно вивчити більш детально.

Збільшення кількості ПВП (x_4) в складі порошкових сумішей капсул покращує значення y_1 при незначному впливі на y_2 , y_3 і y_4 . Однак, за сукупним показником ПВП поступається Kollidon 17 PF, тому ПВП із складу капсул виключили.

Із збільшенням кількості Ludipress (x_5) в складі порошкових сумішей капсул покращуються значення y_1 та y_2 , однак погіршується y_3 при незначному впливі на y_4 . Вказану речовину необхідно вивчити більш детально.

Із збільшенням кількості натрію хлориду (x_6) в складі досліджуваних порошкових сумішей погіршується значення y_1 та y_2 , однак дещо покращується значення y_3 та y_4 . Беручи до уваги, що показники, які характеризують плинність порошкових мас погіршуються, а також гігроскопічність натрію хлориду, цю речовину із подальших досліджень доцільно вилучити.

Вплив кількості аеросилу (x_7) на всі три відгуки і функцію бажаності позитивний, тому цю речовину доцільно вивчити більш детально.

Із збільшенням кількості тальку (x_8) в складі капсульних мас покращується значення y_3 та y_4 , однак погіршується значення y_1 та y_2 . Очікуваних

переваг щодо покращення плинності порошкових сумішей капсул при використанні тальку не отримали, тому цю речовину із подальших досліджень було вилучено.

Отже, з використанням методу випадкового балансу відсіяли з подальших досліджень фактори x_1 , x_4 , x_6 і x_8 . Для подальших досліджень були відібрані такі речовини: Prosolv (x_2), Kollidon 17 PF (x_3), Ludipress (x_5) і аеросил (x_7).

ЛІТЕРАТУРА

1. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа). – К.: Вища шк., 1992. – 187 с.
2. Новик Ф.С., Арсов Я.Б. Оптимизация процессов технологии металлов методами планирования экспериментов. – М.: Машиностроение; София: Техника, 1980. – 304 с.
3. Ярних Т.Г., Данькевич О.С., Лелека М.В., Сорокина Е.В. Дослідження фармако-технологічних показників при розробці капсул з янтарною кислотою та об'ємом бджолиним // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 5. – С. 81-85.
4. Ярних Т.Г., Данькевич О.С., Лелека М.В., Азаренко Ю.М. Аналіз ринку препаратів групи адаптогенів // Вісник фармації. – 2001. – № 4. – С. 60.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФИЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА

Тихонов А.И., Яковенко В.К.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Биофармацевтические исследования показали бесперспективность создания универсальной суппозиторной основы. В каждом конкретном случае при создании суппозитория следует проводить специальные исследования по поиску оптимального сочетания лекарственных и вспомогательных веществ, которое обеспечивало бы наиболее высокий уровень их терапевтической эффективности без побочного действия.

На основании проведенных физико-химических и биофармацевтических исследований был подобран состав суппозитория с фенольным гидрофильным препаратом прополиса (ФГПП). Изучив растворимость фенольного гидрофильного препарата прополиса в ряде растворителей (пропиленгликоль, ПЭО-400, глицерин, димексид), было установлено, что его растворимость в них недостаточна, принимая во внимание терапевтическую дозу субстанции. ФГПП вводили в основу по типу суспензии в виде наимельчайшего порошка. В процессе получения суппозитория с ФГПП требовалось строгое соблюдение температуры разлива суппозиторной массы, при нарушении которой происходила седиментация частиц ФГПП.

Целью нашей работы являлось изучение воз-

возможности повышения устойчивости получаемой суспензии путем добавления аэросила, а также изучение его влияния на высвобождения фенольного гидрофильного препарата прополиса.

Суппозиторную основу расплавляли и добавляли к ней аэросил в концентрации от 1% до 5%, затем с основой растирали измельченный ФГПП и полученный концентрат ФГПП смешивали с оставшейся основой. Введение аэросила значительно улучшило технологические свойства основы, ФГПП равномерно распределялся по всей массе свечи, суппозитории были менее хрупкими. На основании проведенных физико-химических исследований определена оптимальная концентрация аэросила равная 3%. Введение большего количества аэросила, существенно изменяет структурно-механические свойства основы, и полученные суппозитории не соответствуют требованиям ГФУ. В ряде публикаций имеются данные о том, что наличие в суппозиториях аэросила замедляет диффузию лекарственных веществ из лекарственной системы на поверхность всасывания. Методом «агаровых пластинок» нами было изучено влияние аэросила на высвобождение ФГПП из суппозиториев. Полученные результаты свидетельствуют, что добавление в суппозиторную основу аэросила в концентрации от 1% до 3% не оказывает существенного влияния на процесс высвобождения действующих веществ.

ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ

СУСПЕНЗІЇ З СИЛКСОМ

Тихонов О.І., Ходарченко Г.Б.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Відомо, що у пацієнтів з діареєю існує високий ризик розвитку ускладнень, внаслідок втрати рідини та електролітів. Незважаючи на те, що у більшості випадків діарея закінчується самостійно, гостра діарея все ще залишається важливим компонентом захворюваності та смертності, особливо дітей та людей похилого віку.

Гостра діарея є поліетіологічним захворюванням, факторами розвитку якого є недоліки у дієті, харчова алергія та інфекційні агенти. Окрім цього, діарея є частим побічним ефектом застосування лікарських засобів і виникає або зразу після вживання препарату, або при збільшенні його дози. В деяких випадках діарея може розвинутиися і на фоні прийому постійної дози препарату. До таких лікарських засобів слід віднести: антибіотики, антацидні засоби з магнієм, харчові добавки з магнієм, антигіпертензивні лікарські препарати, послаблюючі засоби (окрім препаратів, що здатні збільшувати об'єм вмістимого кишечника), антиаритмічні засоби тощо.

У залежності від етіології діареї для її лікування застосовують засоби різних фармакологічних груп: інфекційну діарею – лікують антибіотиками

або іншими антибактеріальними препаратами; діарею, що супроводжується спастичним компонентом – спазмолітиками та холіноблокаторами; діарею, що пов'язана з функціональними порушеннями діяльності травного тракту – засобами, які покращують процеси травлення, адсорбуючими та в'язучими препаратами.

До останньої фармакологічної групи відносять також сорбенти, яким сьогодні відводиться певне місце.

Серед існуючих препаратів сорбційної дії все більшу увагу привертає новий ефективний екологічно чистий сорбент кремнеземного походження – силікс, який було розроблено Інститутом хімії поверхні НАН України та впроваджено у медичну практику.

Основними характеристиками цього сорбенту можна відмітити: високу хімічну чистоту, фізіологічну безпечність, однорідність хімічного складу, біологічну та термічну стійкість, високу дисперсність (розмір частинок дорівнює 5-50 нм), велику площу поверхні (200-400 м²/г), відсутність пор, високу адсорбуючу здатність по відношенню до води, білків, токсинів та мікроорганізмів.

Проведеними раніше дослідженнями встановлено високу ефективність силіксу у комплексі лікування хворих на гострі кишечні інфекції, яка проявлялася у прискоренні регресії симптомів за-

хворювання. Також доведено, що застосування силіксу не сприяє хронізації інфекційного процесу.

Метою нашої роботи стала розробка технології рідкої коригованої лікарської форми – суспензії з силіксом для лікування діарей.

Як відомо, технологія рідких лікарських засобів включає в себе ряд операцій, які значною мірою визначають активність діючих речовин, що входять до складу препарату, та його якість. Сюди відносяться: порядок, час, швидкість та спосіб введення речовин до дисперсійного середовища тощо. Ці фактори у комплексі забезпечують рівномірність розподілу діючих речовин в дисперсійному середовищі, стабільність їх у лікарській формі.

Технологія суспензії з силіксом розроблялась з урахуванням фізико-хімічних властивостей лікарської субстанції та допоміжних речовин.

З метою вибору оптимальної технології суспензії нами також було вивчено вплив використаного обладнання та послідовність введення допоміжних речовин у суспензію на один з показників якості сорбентів – білоксорбуючу здатність.

Зразки готували звичайним перемішуванням скляною паличкою та з використанням аптечного змішувача з частотою обертів 4000 об/хв.

Результати залежності білоксорбуючої здатності від технології виготовлення суспензії показали, що застосування змішувача суттєво підвищувало сорбуючу здатність зразків суспензії відносно біл-

ка. Найбільша білоксорбуюча здатність спостерігалась у зразках, що були виготовлені із застосуванням аптечного змішувача у такій послідовності: силікс + вода очищена + розчин стабілізатору + розчин допоміжних речовин.

Проведені технологічні та фізико-хімічні дослідження дозволили розробити і відпрацювати технологію пероральної суспензії з силіксом. Були розраховані оптимальні кількості розчинника, необхідні для проведення кожної технологічної стадії із врахуванням розчинності компонентів суспензії, послідовності і поетапності змішування інгредієнтів, температурні та інші параметри, а також їх вплив на якість препарату.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПРОПОЛІСУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВУХА

Тихонов О.І., Зуйкіна С.С.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

На сьогодні накопичений багатий досвід використання прополісу при лікуванні запальних захворювань вуха.

Медицина використовує лікувальну дію прополісу переважно в таких лікарських формах: водні

та спиртові розчини (екстракти), мазі, пасти, пластирі, інгаляційні форми, супозиторії, біологічні пов'язки, сиропи, гранули, таблетки, аерозолі, капсули.

При фурункулах слухового проходу позитивні результати дає застосування 15-20% прополісної мазі, що вводиться на турунді після розтину осередка нагноїння. Запальний процес ліквідується за 3-4 дні. 5-10% екстракт або настойка прополісу, змішані з його олійним витягом у співвідношенні 1:4 можуть бути застосовані для лікування гострого запалення середнього вуха та невриту слухового нерва у вигляді крапель.

У випадку хронічних катарів середнього вуха поряд з фізіотерапевтичними процедурами добре використовувати турунди з 15% прополісною маззю протягом 2-3 тижнів. Це приводить до розсмоктування спайок, часткового відновлення рухомості барабанних перетинок.

При хронічному гнійному запаленні середнього вуха слід щодня видаляти з нього ватним тампоном гнійний вміст, потім вкладувати у слуховий прохід турунди з 20-30% спиртовим екстрактом прополісу в суміші з рослинною олією (1:4). Це сприяє затуханню запального процесу. Курс лікування складає 10-15 процедур.

Використання препаратів прополісу дозволяє досягти добрих успіхів в їх лікуванні та різко знизити процес серйозних ускладнень, що спостерігаються від застосування інших лікарських засобів.

30-40% настояка прополісу в суміші з рослинною олією (1:4) лікує також туговухість, якщо вона не є наслідком недорозвитку органу слуху й повного відмирання специфічної тканини в равлику або стволі нерва. Нею проживлюють турунди і вводять їх глибоко в слуховий прохід так, щоб вони досягали барабанної перетинки (дітям цю процедуру роблять щодня на ніч на 10-12 годин, а дорослим на 24 години). Поліпшення слуху відмічається вже за 6-8 процедур, а найбільшого ефекту можна досягти після проведення 15-20 процедур.

Зниження слуху пов'язане звичайно з перенесеними хронічним та гострим отитами, інфекційними захворюваннями, медикаментозною інтоксикацією, шкідливими діями вібрації, шуму, контузії, отосклерозом. У період лікування олійно-спиртовою емульсією прополісу та по його закінченні у хворих з'являвся добрий настрій, поліпшувалася загальний стан, працездатність, підвищувався рівень імунітету.

Прополіс (наприклад, у вигляді 30% спиртової настояки) може бути використаний і для місцевої анестезії при операціях в порожнинах носу й вуха.

При інфікуванні синьогнійною паличкою, вульгарним протеем, грибкових ураженнях, а також для інтенсифікації процесу регенерації широко використовується спиртовий розчин прополісу, 10%-на та 33%-на прополісна мазь. Ці препарати мають комплексну дію, не викликають звикання та нетоксичні. Вони широко використовуються як

при лікуванні отитів, так і в післяопераційний період на середньому вусі.

Аерозольні процедури в профілактиці та лікуванні захворювань не отримали широкого застосування, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями. Є відомості про застосування плівкоутворюючих аерозольних засобів при травмі зовнішнього вуха, зовнішньому отиті, коли накладання пов'язки утруднено.

Електроаерозолі використовуються в комплексному лікуванні рецидивуючого середнього отиту у дітей. Для електроаерозольтерапії використовували 20% розчини прополісу та новоімаїну на 5% розчині глюкози. Після деякого зменшення запального процесу в барабанній порожнині додатково призначали ендоерозольний або завушний електрофорез цих самих препаратів.

При захворюваннях вуха препарати на основі прополісу значно зменшують інфікування слизової оболонки, знеболюють її та сприяють відторженню некротизованих тканин, позитивно впливають на процеси регенерації епітелію слизових оболонок, активізують діяльність захисних сил організму. Цінне також і те, що до застосування цих препаратів немає ніяких протипоказань, вони не дають побічних ефектів (за винятком рідких випадків алергійних реакцій).

Усі ці факти, а також достатня сировинна база дозволили створити на основі настойки прополісу

вушні краплі, що мають протизапальну, антимікробну, знеболюючу дію та за результатами доклінічних досліджень можуть бути запропоновані для лікування гострих та хронічних отитів та отомікозів.

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕХНОЛОГІЧНИХ
ФАКТОРІВ НА АНТИМІКРОБНУ
АКТИВНІСТЬ ОЧНОЇ МАЗІ
“ПРОПАМОФТАЛЬМІКС”**

Тихонов О.І., Подорожна Л.М.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Асортимент очних мазей, що випускаються фармацевтичною промисловістю, у відмінності від очних крапель невеликий. Однак, очні мазі мають ряд переваг перед очними краплями. По-перше, при частому використанні крапель порушується захисна масляна плівка, що покриває передню поверхню очного яблука. По-друге, порівняно короткий термін лікувальної дії (приблизно 15-20 хв), що викликає необхідність проведення частих інстиляцій, а це створює незручності як для обслуговуючого персоналу, так і для хворого.

Крім того, відомо, що найбільш оптимальною формою, яка поєднує компоненти, різноманітні за хімічною природою, агрегатним станом, призна-

ченням, біологічною активністю, є мазі. Слід також відмітити, що у в'язких середовищах фізико-хімічні процеси (гідроліз, окиснення та ін.) протікають значно повільніше. Отже створення нової комбінованої лікарської форми у вигляді мазі, стабільної при тривалому зберіганні і з великою фармакологічною активністю, є дуже актуальним.

На кафедрі аптечної технології ліків науковцями, під керівництвом професора Тихонова О.І., був розроблений склад комбінованої очної мазі на основі антибіотика – ампіциліну натрієвої солі і біологічно активної субстанції природного походження – фенольного гідрофільного препарату прополісу для лікування кон'юнктивітів та блефаритів під умовною назвою “Пропамофтальмікс”.

Метою наших досліджень було вивчення впливу технологічних факторів на антимікробну активність розробленої мазі

Як відомо, одним із головних факторів, який впливає на якість лікарської форми, це технологія приготування. Технологія комбінованих мазей є великим і важким процесом і включає до себе ряд операцій, які значною мірою визначають активність діючих речовин та якість препарату. Сюди відноситься порядок, спосіб, час, швидкість та температурний режим введення. Ці фактори у комплексі забезпечують рівномірність розподілу діючих речовин в основі, стабільність їх у мазі, регулюють швидкість та ступінь звільнення діючих

речовин із мазевої основи, що в свою чергу визначає фармакологічну активність самої лікарської форми.

З метою визначення цих факторів на стабільність та антимікробну активність фенольного гідрофільного препарату прополісу та ампіциліну у процесі зберігання нами були проведені дослідження, в яких були виготовлені зразки мазей, до яких діючи речовини вводилися різними способами, в різних температурних режимах. При введенні до складу мазі ампіциліну, за типом емульсії, розчинення проводили у водному розчині фенольного гідрофільного препарату прополісу.

Незважаючи на те, що порядок змішування масляної і водної фаз не має вирішального впливу на якість мазі, ми застосували метод інверсії фаз для отримання емульсій густої консистенції, що сприяє рівномірному розподіленню водної фази та підвищенню стабільності емульсії. Крім того, даний спосіб більш економічний, бо знижує витрати при технологічних операціях.

Швидкість емульгування – 3000 об/хв при натуральному охолодженні до температури $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$ і 400-600 об/хв при штучному охолодженні емульсії до температури $(18-25)^\circ\text{C}$ була обрана з урахуванням технічних можливостей устаткування сучасної промисловості і на підставі літературних даних. Менша швидкість перемішування не забезпечує необхідного ступеня дисперсності, а більша

– сприяє аерації емульсії, що особливо небажано у зв'язку з наявністю в складі мазі біологічно активних речовин.

Режим штучного охолодження при досягненні температури $(50\pm 5)^{\circ}\text{C}$ ґрунтувався на проведених реологічних дослідженнях. Аналіз структурно-механічних властивостей зразків мазей, одержаних при натуральному охолодженні, свідчить, що сповільнення процесу структурування в об'ємі маzewої основи та зменшення міцних характеристик мазей. Консистентні властивості зразків зменшуються за рахунок послаблення гідрофобних взаємодій між алкільними ланцюгами молекул емульгаторів внаслідок зменшення кількості центрів структурування при повільному охолодженні емульсії.

На підставі проведених технологічних, мікробіологічних та біофармацевтичних дослідженнях нами доведено, що максимальний антимікробний ефект очна мазь “Пропамофтальмікс” має при введенні до ампіциліну по типу суспензії при температурі не вище 20°C (збільшення температури призводить до зменшення кількісного вмісту ампіциліну в мазі), а фенольного гідрофільного препарату прополісу по типу емульсії при 40°C .

ВСТАНОВЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНСЕРВУЮЧОЇ ДІЇ МАЗІ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

Хохленкова Н.В., Дикий І.Л., Ярних Т.Г.
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

З метою запобігання мікробного забруднення в процесі використання або зберігання м'які лікарські засоби повинні мати ефективну консервуючу дію, яку забезпечують або за рахунок введення до складу лікарського засобу антимікробних консервантів, або за рахунок антимікробної консервуючої активності діючих речовин та належних умов виробництва.

Метою наших досліджень стало вивчення ефективності консервуючої дії мазі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП) на гідрофільній основі під умовною назвою “Пролідоксид”, яку розроблено на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету.

Для проведення експерименту було використано біологічний метод, що описаний у ДФУ, п. 5.1.3.

На першому етапі досліджень проводили вивчення антимікробної дії модельних зразків мазі на густих живильних середовищах в умовах випробування ефективності консервуючої дії. Для нейтралізації антимікробної дії ФГПП в умовах

випробування ефективності консервуючої дії було використано метод розведення фосфатним буферним розчином і метод інактивації полісорбатом-80.

Випробування ефективності консервуючої дії проводили в такий спосіб: вміст кожної з чотирьох туб з випробуваною маззю контамінували монокультурою одного з тест-мікроорганізмів, забезпечуючи мікробне навантаження в межах від 105 до 106 КУО/мл препарату. Для одержання однорідного розподілу мікроорганізмів контаміновані зразки ретельно перемішували та зберігали протягом 28 діб при температурі від 20°C до 25°C, захищаючи від впливу світла. Від кожного випробуваного зразка відбирали проби безпосередньо після контамінації, через 2, 7, 14 і 28 діб та робили висіви на щільні живильні середовища для визначення числа життєздатних клітин бактерій і грибів у 1 мл препарату.

Критерієм оцінки ефективності консервуючої дії служить зниження числа життєздатних клітин мікроорганізмів у препараті за визначений період часу після його контамінації. Відповідно до вимог ДФУ щодо лікарських засобів для місцевого застосування існує два критерії оцінки ефективності антимікробних консервантів: критерій А та критерій В.

Результати вивчення ефективності антимікробної консервуючої дії мазі «Пролідоксид» представлені в таблиці 1.

З даних, наведених у табл. 1 видно, що за ефективністю антимікробної консервуючої дії у відношенні до бактерій мазь “Пролідоксид” відповідає вимогам критерію А, встановленим ДФУ (п. 5.1.3) щодо лікарських засобів для місцевого застосування. Ефективність консервуючої дії у відношенні до грибів знаходиться на рівні вимог критерію В.

Проведені експериментальні дослідження показали, що наявність у мазі як діючої речовини ФГПП, що має широкий спектр антимікробної дії, а також ПЕО-400, що сприяє швидкому і повному вивільненню діючої речовини з лікарської форми, забезпечило необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії, що дозволило не включати до складу мазі “Пролідоксид” додатковий антимікробний консервант.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ВЛАСТИВОСТІ ГРАНУЛ “СУЛОПЕКТ”

Ціхоцька О.О., Салій О.О., Фуклева Л.А.
Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя

Відомо, що запальні і дистрофічні зміни у слизовій оболонці тонкого кишечника хворих на хронічні ентерити та коліти майже не піддаються лікуванню хіміотерапевтичними засобами. Загост-

рення захворювання спричиняють вживання деяких лікарських препаратів у формі таблеток, капсул, надходження токсичних речовин виробничого і побутового походження тощо. У лікуванні хронічних ентеритів і колітів значне місце посідають фітота органопрепарати у поєднанні з дієтотерапією.

Як один із важливих складників комплексного лікування ентеритів і колітів можна використовувати вітчизняний органопрепарат – висушену слизову оболонку тонкого кишечника тварин (СОТК), яка одержується і регламентується згідно з ТУ 10.02.01.131-90. Це – дрібнозернистий світло-коричневого кольору порошок зі специфічним запахом і смаком. Використовується у виробництві таблеток холензим і для виготовлення препарату сулодексид (Вессел Дуеф) у формі розчину для ін'єкцій та капсул.

При виборі лікарської форми, яка забезпечувала б необхідні смакові, технологічні властивості, агрегатний стан і стабільність при зберіганні цього органопрепарату, ми зупинилися на гранулах для виготовлення оральних суспензій і розчинів.

На початку досліджень для усунення частинок величиною понад 2,5-3 мм, високої вологості (до 12%) та забезпечення у подальшому технологічності процесу гранулювання порошок СОТК попередньо висушували при $45^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C}$ до вологості 3-4% і здрібнювали у електромлинку до розміру частинок не більше 0,5 мм.

З метою формування розчинних у воді гранул, покращення смаку і запаху порошку СОТК використали цукрову пудру, пектин і їх суміш у співвідношенні 1:1. Випробувані попередньо інші допоміжні речовини як зв'язуючі та розрихлювачі – метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон та інші виявилися зайвими, так як майже не впливали на розчинення гранул. Для надання приємного запаху і смаку до кожної порошкової композиції з СОТК додавали однакову кількість харчової лимонної есенції та лимонної кислоти (до 0,1% від загальної маси).

Як зволожуючі компоненти використали воду очищену, 3% крохмальний гель і 40% розчин етанолу, які були відібрані внаслідок проведення серії попередніх експериментів (досліджували також як зв'язуючі – 3% гель метилцелюлози, гліцерину в воду, спирт 70% і 90%, 5% розчин полівінілпіролідону н.м. та інші). Кількість зволожуючого компонента для кожної суміші порошку СОТК з цукром або пектином була однаковою.

Згідно зі схемою двохфакторного дисперсійного плану для досліджень готували дев'ять рецептур сумішок з однаковим співвідношенням компонентів: порошку ОТК 50 г, наповнювача (цукру, пектину або їх суміші) 49,5 г, лимонної кислоти 0,1 г, харчової есенції 0,01 г та зволожуючого компонента (води, гелю чи спирту) 7 г.

Сухі компоненти перемішували у камері електромлинку протягом 15 с при 300 об/хв, зволоження суміші проводили у ступці перемішуванням товкачем до отримання маси, що комкується. Гранулювання проводили крізь сито з отворами 3 мм, зразки гранул сушили у шафі при $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ до постійної маси. Масова доля вологи у виготовлених гранулах знаходилась у межах 2,5-3,5%.

Одержані гранули світло-коричневого кольору, ароматні і солодкі на смак; розмір частинок (методика 2.9.12 ДФУ) до 2,5 мм складає $70\pm 5\%$, менше 0,2 мм – 5-7%. Час розпадання одержаних гранул з умовною назвою “Гранули Сулопект” визначали за методикою 2.9.1 ДФУ у воді з температурою від 15°C до 25°C .

Встановлено, що швидше (1 хв 35 с – 2 хв 45 с) розпадаються гранули на основі цукрової пудри і зволожувача – спирту 40%; добре розпадаються (3 хв 15 с – 3 хв 35 с) також гранули СОТК з сумішшю цукру і пектину. Значно повільніше (9 хв 45 с – 12 хв) розпадаються гранули з чистим пектином. Вид склеюючої рідини, як показали результати дисперсійного аналізу, суттєво не впливає ($F_{\text{експер}} < F_{\text{табл}}$ при $p=0,05$) на час розпадання гранул. Враховуючи пожежонебезпеку низки стадій виробництва, пов'язаних з випаровуванням і регенерацією спирту етилового, як зволожуючу рідину для виготовлення гранул доцільно брати воду очищену.

Таким чином встановлено, що цукрова пудра та її композиція 1:1 з пектином забезпечують нормоване ДФУ розпадання гранул “Сулопект”, призначених для виготовлення оральних суспензій. Природних зв’язуючих і розрихляючих компонентів, які містяться у висушеній слизовій оболонці тонкого кишечника тварин, виявилось достатньо для отримання якісних гранул.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ АЭРОЗОЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА

Доровской В.А.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Технология аэрозолей представляет собой комплексную задачу, от способа решения которой зависит как физико-химическое состояние лекарственной формы, так и ее терапевтическая активность. Данный процесс требует всесторонних исследований, связанных с выбором оптимального состава, режима технологии, а также стабильности в процессе хранения.

При определении состава аэрозоля мы учитывали физико-химические свойства, широту терапевтического действия, особенности применения в отоларингологии и стоматологической практике

водной фракции прополиса, принимая во внимание ее относительно большой выход (до 50%) и сравнительно значительный расход при ингаляциях.

Учитывая тот фактор, что в состав аэрозоля входят эфирные масла, мы поставили перед собой задачу изучить возможность применения ПАВ – твина-20, 40, 80 в качестве солюбилизатора эвкалиптового и гвоздичного масел, и, используя “солюбилизатор”, разработать технологию аэрозольного препарата в индивидуальной упаковке для ингаляционной терапии в виде водного раствора.

Для оценки солюбилизирующей эффективности ПАВ мы использовали ранее разработанный и усовершенствованный метод, а также треугольные диаграммы с учетом процентного содержания тройной системы (ПАВ-вода-эфирные масла). Результаты исследования позволили определить области полного смешения и области расслоения трех компонентов.

Проведенные исследования позволили разработать оптимальный состав аэрозоля на основе водной фракции прополиса, составляющими которого являются:

| | |
|--------------------------------|----------|
| водная фракция (СТП) прополиса | – 100 мл |
| твин-80 | – 0,2 г |
| эвкалиптовое масло | – 0,01 г |
| гвоздичное масло | – 0,01 г |

Приготовленный раствор вишневого цвета расфасовывали по 50 мл в стеклянные баллоны, по-

крытые полимерной пленкой. Укупорку производили герметично клапаном непрерывного действия.

Кроме того, представляло определенную сложность определение дисперсности путем улавливания частиц, фиксации их на стекле и сохранение исходной структуры. Улавливание аэрозольных частиц производили с помощью специальных заборных устройств или их модификаций в упрощенном виде (подготовленные стекла помещали в струю аэрозоля). Фиксация аэрозольных частиц и относительное их сохранение в исходной форме достигались нанесением на предметные стекла слоя парафина, обеспечивающего постоянство краевого угла смачивания.

Размер частиц аэрозолей на водной основе определяли в камере объемом 2 м^3 на расстоянии 25 см от отверстия распылительной головки при температуре воздуха $20\text{-}23^{\circ}\text{C}$. Диаметр отверстия распылительной головки 0,36 мм. Препарат диспергировали при давлении в баллоне 5,87; 5,89; 4,91; 3,92 и $2,92 \cdot 10^5$ Па в течение 1 с, так как внутреннее давление в упаковках в процессе пользования изменяется.

В настоящее время дальнейшие исследования по разработке аэрозольного препарата прополиса продолжаются.

РОЗРОБКА СКЛАДУ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ

Трутаєв С.І., Тихонов О.І.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Понад 50 мільйонів років існує бджола і дарує людині дивовижні продукти: мед, маточне молочко, обніжжя бджолине. Вони є для людини одночасно і їжею і ліками. З давніх-давен мед відомий людині як ефективний профілактичний та лікувальний засіб при лікуванні багатьох захворювань.

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної промисловості в Україні лікарські препарати з природних продуктів посідають незначне місце, хоча являють собою невичерпне джерело отримання нових оригінальних за структурою та фармакологічною дією лікувально-профілактичних засобів. Одним із таких джерел є обніжжя бджолине, яке проявляє сукупність фармакологічних ефектів: впливає на толерантність організму, підсилює імунітет (імуномодуляційна дія), має радіопротекторну, антимікробну, антивірусну активність. Обніжжя бджолине також стимулює регенерацію клітин шляхом посилення проліферації та внутрішньоклітинної регенерації і застосовується для лікування залізодефіцитної анемії.

Для створення комплексного препарату з обніжжям бджолиним та заліза лактатом, як лі-

карську форму було обрано капсули, бо вони мають ряд переваг перед іншими видами ентеральних форм. Капсули дозволяють виключити гіркий смак, неприємний вигляд чи запах лікарських речовин, капсулювати препарати можна в незмінному вигляді, не піддаючи їх вологій грануляції, тепловій дії та ін.

Найбільш розповсюдженою формою недокрів'я є залізодефіцитна анемія. Як правило, вона буває наслідком порушення синтезу гему і супроводжує різні фізіологічні і патологічні стани. Часто її випереджає і супроводжує тканинний дефіцит заліза.

Згідно з рекомендаціями, розробленими ВООЗ, при виписуванні препаратів заліза перевагу віддають препаратам, які містять двухвалентне залізо. Добова доза повинна бути у дорослих 2 мг/кг аліментарного заліза.

Для розробки складу препарату діючою речовиною ми обрали обніжжя бджолине а заліза лактат, бо ОБ ефективно застосовується при захворюваннях на анемію, а заліза лактат буде ближчим до організму людини і легше вивільнюватиме елементарне залізо, вітаміни ж і біологічно активні речовини з обніжжя бджолиного сприятимуть всмоктуванню заліза.

Метою наших досліджень стала розробка оптимального складу капсульованої лікарської форми із обніжжям бджолиним та заліза лактатом для

лікування і профілактики залізодефіцитної анемії та станів, пов'язаних із недокрів'ям.

Спочатку провели дисперсний аналіз подрібненого ОБ та вивчили технологічні характеристики кожної фракції без допоміжних речовин (розміри часток – до 0,75 мм, до 0,5 мм, до 0,25 мм, вихідної суміші). Отримані результати мали такий вигляд.

Зі збільшенням розміру часток ОБ покращується його сипучість. Крім того, зі зменшенням часток значно збільшується різниця між насипною масою та питомою густиною, що вказує на здатність дрібної фракції до грудкування. Даний факт може привести до неоднорідності дозування субстанції. Суміш всіх фракцій має задовільну сипучість, але досить велику різницю у значеннях насипної маси та питомої густини, тому для подальших досліджень обрано суміш фракцій.

Для покращення результатів сипучості і зменшення різниці між насипною масою і питомою густиною, додавали аеросил, який також має ковзні властивості, покращуючи таким чином технологічні властивості суміші. Аеросил вводили у кількості від 0,5% до 8%.

При введенні 3% аеросилу сипучість покращується в 2 рази. При подальшому збільшенні вмісту ковзного агента до 8% значення сипучості знову знизилось до початкових величин. І хоча за наявності в суміші аеросилу в кількості 6-8% спо-

стерігається найменша різниця між насипною масою і питомою густиною, вважаємо нераціональним вміст ковзної речовини понад 3%.

На наступному етапі досліджень ми додавали до ОБ аскорбінову кислоту у кількості 5% і 10%, яка, на нашу думку, ще й підсилила б вітамінну дію препарату. Отримали такі результати.

Сипучість суміші, яка мала 5% вітаміну С, покращилась тільки через лійку з діаметром отвору 15 мм. У суміші, яка мала 10,0% вітаміну С, наблизилися результати насипної маси та питомої густини, крім того покращилась сипучість.

Для покращення технологічних властивостей заліза лактату додавали аеросил у кількості від 0,5% до 1%. Отримані результати мали такий вигляд.

Результати сипучості значно покращились, але суміш з вмістом 1% аеросилу почала дуже сильно пилити, тому вирішили зупинити вибір на суміші заліза лактата з 0,5% аеросилу.

Для заповнювання капсул обрали суміш обніжжя бджолиного з 10,0% вітаміну С і заліза лактату з вмістом аеросилу 0,5%.

Запропонована суміш мала сипучість 20 г/с, насипну масу – 0,646 г/см³ і питому густину 0,688 г/см³. Такі технологічні параметри дозволили досягти легкості капсулювання та однорідності дозування препарату.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ ТА РАНЬОВОГО ПРОЦЕСУ

Чуєшов О.В., Тихонова С.О.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Лікування запальних захворювань шкіри було і є однією з найважливіших проблем сучасної медицини, тому що інфекційні та інфекційно-алергічні захворювання різноманітної етіології широко розповсюджені, часто супроводжуються больовим синдромом і є причиною часткової, а в деяких випадках, і повної втрати працездатності.

Поряд з цим збільшення кількості хірургічних інфекційних захворювань та післяопераційних ускладнень обумовлює значущість проблеми лікування ранового процесу. Терапія ранового процесу ускладнюється прогресуючою стійкістю раневої флори до існуючих антибактеріальних препаратів, збільшенням кількості випадків генералізованої інфекції, токсичних та алергічних реакцій.

Мазь для лікування вищенаведених захворювань містить нестероїдний протизапальний засіб, який при місцевому застосуванні проявляє проти-запальну, протинабрякову та місцевознеболюючу дію – кислоту мефенамінову; вітчизняний антисептик мірамістин, стимулятор репаративних процесів декспантенол та пенетратор всмоктування димексид.

Однією з важливих вимог до готових лікарських препаратів, у тому числі і до багатокомпонентних мазей є їх стабільність в процесі зберігання. Якість м'яких лікарських форм в процесі зберігання оцінюється за фізико-хімічною і мікробіологічною стабільністю, а також по збереженню специфічної дії. Стабільність мазі оцінювали при зберіганні зразків протягом 2 років і 6 місяців при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

Для цього було виготовлено 6 дослідних зразків мазі під умовною назвою «Мірамеф». Контроль стабільності проводили за фізико-хімічними показниками: органолептичні властивості (зміна кольору, запаху), колоїдній стабільності (відсутності зернистості, розшарування), величині рН водних розчинів, якісному і кількісному визначенню діючих речовин, а також антимікробній активності мазі. Дослідні зразки мазі були закладені на зберігання в туби алюмінієві, а також в банки з жовтогарячої скломаси з гвинтовим горлом, пластмасовими кришками та прокладками.

Дослідження зразків проводили кожні 6 місяців.

Одержані дані свідчать, що в процесі зберігання колір, запах, однорідність мазі не змінилися. Значення рН водних розчинів залишалось в межах 5,9-6,9. Встановлено також, що кількісний вміст діючих речовин в мазі протягом всього терміну зберігання залишається в припущених межах.

Результати визначення мікробіологічної активності зразків методом дифузії в агаровий гель наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна антимікробна активність мазі
«Мірамеф» протягом терміну зберігання

| Тест-мікроби | Діаметр зони затримки росту, мм | |
|----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Мазь свіжовиготовлена | Мазь після 30 місяців зберігання |
| E. coli | 36,2±0,21 | 35,8±0,13 |
| Ps. aeruginosa | 35,4±0,17 | 36,4±0,22 |
| S. aureus | 38,4±0,46 | 36,2±0,24 |
| B.subtilis | 38,9±0,26 | 37,9±0,21 |
| C. albicans | 25,4±0,46 | 25,0±0,32 |

Примітка: n=6.

Результати досліджу свідчать, що антимікробна активність мазі практично не змінюється протягом всього терміну зберігання.

Крім того, нами був проведений термогравіметричний аналіз свіжовиготовленої мазі та мазі, що зберігалась протягом 30 місяців. Аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф.Паулік, І. Паулік, Л.Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в керамічних тиглях від 18 до 500⁰С на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5⁰С за хвилину. Еталоном служив прогартований оксид алюмінію. Вага зразків складала 50 мг. Записували криві Т (зміни температури), ТГ (зміни ваги), ДТА (диференційована крива зміни теплових факторів), ДТГ (диференційована крива зміни ваги).

Встановлено, що дериватограми термічного розкладу зразків мазі практично ідентичні, що також свідчить про її стабільність протягом всього терміну зберігання.

Отже, нами встановлено, що за фізико-хімічними властивостями мазь відповідає всім показникам, передбаченим проектом АНД як відразу після виготовлення, так і після всього терміну зберігання в скляних банках і алюмінієвих тубах.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ ПЛІВОК З АНТИСЕПТИКАМИ ДЛЯ ДИТЯЧОЇ ГІНЕКОЛОГІЇ

Головкін В.В., Головкін А.В., Гусакова Л.В.
Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя

Запальні захворювання сечостатевої системи у дівчаток, згідно з даними вітчизняних і зарубіжних спеціалістів дитячої та підліткової гінекології, зустрічаються дуже часто і у всіх вікових періодах. Несвоєчасне і невідповідне лікування таких запалень призводить до різних ускладнень у функціонуванні репродуктивної системи і, отже, може викликати безпліддя при досягненні зрілого віку. Лікарські засоби для місцевого застосування з антисептиками, які призначаються інтравагінально, мають важливе, а інколи й вирішальне значення у забезпеченні ефективної терапії запальних захво-

рювань. Зниження частоти і ступеня побічної дії, відсутність інактивууючої активності ферментів та інших фізіологічних факторів локально направлена дія на вогнище запального процесу, зрештою безболісність аплікації та швидкість прояву ефективності – важливі показники переваги таких лікарських засобів для дитячого (та й підліткового) віку.

Одним з перспективних напрямків у розробці вагінальних лікарських засобів для дитячої гінекології є дослідження зі створення лікарських плівок, ковпачків, дисків з розчинних у фізіологічних середовищах полімерів, які містять лікарські препарати протимікробної, протизапальної, репаративної, імуностимулюючої дії тощо. Фармацевтичні підприємства випускають лікарські плівки трансдермальні для офтальмологічних, стоматологічних цілей. У Франції (Laboratories Int) запропоновані вагінальні плівки Ginofilm з антимікробним препаратом ноноксинолом-9, які призначені для профілактики зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом та з метою місцевої контрацепції. Авторами опрацьовані і описані (Головкін В.А. та співав., 2000) вагінальні ковпачки-плівки з гіалуронатом цинку у поєднанні з антимікробними препаратами нітроксолін і мебетизол. Такі ковпачки при зіткненні з вологою слизової оболонки вагіни набухають, повільно розчиняються та забезпечують пролонговане вивільнення лікарських речовин.

Перспективним засобом для практичної дитячої гінекології може стати вітчизняний антисептик “Гембар” (НВП “Біоцид”, Київ) – водний розчин полімерної сполуки гуанідину – полігексаметиленгуанідину фосфату (ПГМГФ). Речовина класифікується як малотоксична сполука при будь-якому шляху надходження до організму, для неї не виявлено алергенної, гонадотропної, ембріотоксичної та мутагенканцерогенної дії. Водний розчин застосовується (Посвідчення № 0055 МОЗ України від 24.04.1999 р.) для поточної дезінфекції та передстерилізаційного очищення виробів медичного призначення; з цією речовиною опрацьовані та застосовуються “Гель для догляду за шкірою” (Пат. України № 45771 А, бюл. № 4), “Тонік косметичний” (Пат. України № 45796 А), успішно пройшов клінічні дослідження засіб “Біоцид” з ПГМГФ у поєднанні з рослинними екстрактами.

Як плівкоутворюючі гелі для виготовлення дитячих вагінальних плівок з ПГМГФ можуть бути використані розчини похідних целюлози-метилцелюлози, оксипропілметилцелюлози, бланози, а також полімери акрилової чи метакрилової кислот, дозволених для медичного застосування у педіатрії. У попередніх повідомленнях нами доказано (Гусакова Л.В. і співав., 2002), що гелі цих речовин з додатками пропіленгліколя, поліетиленгліколя-400, гліцерину, полівінілпіролідону не впливають на рівень мінімальної інгібуючої концент-

рації у відношенні до індикаторних тест-штамів *Staphylococcus aureas*, *Escherichia coli*, *B. Anthracoidum*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

Вибір складу плівкової маси з ПГМГФ провели згідно зі схемою двохфакторного дисперсійного плану. Факторами та їх рівнями, що вивчалися, відібрані полімер біорозчинний, бланоза, полівінілпіролідон та полівініловий спирт водорозчинний; пластифікаторами – гліцерин, пропіленгліколь, ПЕО-400 та їх суміш 1:1:1. Концентрація антисептика у зразках гелю за 16 прописами складала 0,01 мас%. Сушку гелю після вакуумування провели при $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$. За допомогою прес-штампа з суцільної плівки вирізані зразки діаметром 15 ± 2 мм, товщина плівок у межах $0,25 \pm 0,03$ мм, вміст ПГМГФ – 0,001г з відхиленням $\pm 15\%$.

Виготовлені серії плівок за фізико-хімічними властивостями відповідають нормативним вимогам ДФУ, міцність на розтягування у межах 250-400 кг/см², еластичність – 1,2-4,5 мм. Вивчення вивільнення антисептика із порівнюваних зразків плівок засвідчило, що плівки на основі полімеру біорозчинного, а також бланози (високоочищена натрійкарбоксиметилцелюлоза) з додатками пластифікатора ПЕО-400 або гліцерину забезпечують рівномірне зростання концентрації ПГМГФ у діалізаті, а отже, високий рівень фармацевтичної доступності (константа швидкості вивільнення у межах 0,0057-0,0065 хв⁻¹).

Опрацьована технологічна схема виготовлення дитячих вагінальних плівок з ПГМГФ (умовна назва плівки “Вагісепт”). Вважаємо, що подальші дослідження із створення дитячих вагінальних плівок з протимікробним, противірусними, антипротозойними та іншими препаратами сприятимуть вирішенню важливої для педіатрії проблеми ефективного та безпечного лікування запальних уражень сечостатевої системи.

ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИРОДИ МАСЛЯНОЇ ФАЗИ В ОСНОВІ МАЗІ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ НА СТАДІЇ РЕПАРАЦІЇ ТА ЕПІТЕЛІЗАЦІЇ

Безрукавий Є.А., Гладух Є.В., Кабачний Г.І.
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Практично жоден лікарський засіб по догляду за шкірою не обходиться без масляної фази. І справа не тільки в технології виробництва, але й у біологічній значимості олій. Масляні компоненти виконують безліч важливих функцій. Від правильного вибору масляної фази залежать не тільки споживчі, але і функціональні властивості лікарського засобу.

На сучасному етапі фармацевтичні підприємства використовують як природні олії (оливкову, мигдалеву, персикову, соняшникову, кукурудзяну,

рицинову, арахісову тощо), так і мінеральні масла (масло вазелінове, парафіни, вазелін) та синтетичні масляні добавки (міристилміристат, ізопропілпальмітат, ізопропілміристат, гексилдодеканол та ін.). До позитивних властивостей природних рослинних олій можна віднести їхню спорідненість ліпідам шкіри і, як наслідок, – благотворний вплив на ліпідний обмін в тканинах і відновлення бар'єрних функцій шкіри.

Компоненти масляної фази можуть мати різну хімічну структуру і належати до різних хімічних груп. Тому при розробці лікарського засобу необхідно враховувати, наскільки хімічні властивості обраного масляного компонента відповідають його призначенню.

В емульсійному лікарському засобі для місцевої терапії доцільніше використовувати як масляну фазу рослинну олію, яка б містила комплекс природних біологічно активних сполук, що позитивно впливатимуть на уражену шкіру. Для таких цілей найбільш підходить кукурудзяна олія, яка має цінні фармакологічні властивості завдяки високій концентрації ненасиченої лінольової кислоти і лецитину, відновлюючих бар'єрні функції шкіри. Ця олія відносно легко всмоктується і забезпечує резорбцію лікарських засобів, не перешкоджає тепло- і газообміну шкіри. Крім того, кукурудзяна олія дешева, у достатній кількості виробляється вітчизняною промисловістю, використовується у фармацевтичній практиці, добре емульгується.

Підбір компонентів масляної фази здійснюється з врахуванням призначення кінцевого продукту. Якщо це захисний лікарський засіб, то масляними компонентами краще вибрати більш жирні речовини. Якщо ж розробляється склад препарату для другої та третьої фаз запального процесу, то варто використовувати більш легкі олії.

Існує закономірність: чим нижча молекулярна вага олії, тим вона менш жирна і володіє більш високою спроможністю до солюбілізації. Концепція взаємозв'язку хімічної природи олійних компонентів і відчуттів на шкірі була розроблена Goldemberg на початку 70-х років.

Одним з об'єктивних методів оцінки суб'єктивних відчуттів є визначення швидкості розтікання або здатності (швидкості) до розтікання. Розтікання – це поширення речовини по поверхні. Швидкість розтікання визначали як поширення речовини по поверхні за одиницю часу. Під здатністю до розтікання розуміють площу поверхні шкіри, на якій поширюється речовина протягом 10 хв.

Нами встановлено, що масляні компоненти в порядку зменшення жирності (підвищення солюбілізуючої здатності) розташовані таким чином: олілолеат, каприлові тригліцериди, децилолеат, октил додеканол, гексиллаурат, октилстеарат, ізопропілстеарат, ізопропілпальмітат, ізопропілміри-стат, дибутиладіпат.

Поведінку масла на шкірі можна передбачити – чим вища молекулярна маса масла, тим менша величина розтікання, причому дана залежність практично лінійна.

Для зручності масляні компоненти поділяють на три основні групи: з низьким (до $500 \text{ мм}^2/10 \text{ хв}$), середнім ($500\text{-}800 \text{ мм}^2/10 \text{ хв}$) та високим (більше $800 \text{ мм}^2/10 \text{ хв}$) розтіканням.

Серед рослинних олій саме низьке значення розтікання має рицинова олія ($33 \text{ мм}^2/10 \text{ хв}$), а одне із самих високих – кукурудзяна олія – $1044 \text{ мм}^2/10 \text{ хв}$. Завдяки вищезазначеним характеристикам, саме кукурудзяна олія нами використана для розробки мазі для застосування на стадії епітелізації.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Стрельников Л.С., Стрилец О.П., Щербак Е.В.,
Чикиткина В.В., Бусыгина И.Э., Манский А.А.
Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

В последнее время в Украине, в связи с неблагоприятными экологическими и достаточно непростыми экономическими условиями, наблюдается увеличение количества различных заболева-

ний человека, в том числе наследственных и инфекционных. Для лечения многих из них применяют лекарственные препараты на основе белков человека (интерфероны, интерлейкины, соматотропин и др.) [1, 2]. Эти препараты изготавливаются в небольших количествах, их производство является достаточно сложным и трудоемким процессом и обходится очень дорого [3]. При лечении больных такими средствами наблюдаются побочные эффекты, чаще всего выраженные в форме аллергических реакций [4]. Кроме того, механизм биологического действия этих препаратов пока недостаточно изучен. Вместе с тем, по подсчетам специалистов, ежегодный объем мирового рынка указанных выше лекарственных средств составляет примерно 150 млрд. долларов и постоянно растет [5].

С появлением технологии рекомбинантных ДНК и развитием фармацевтической биотехнологии стал возможным выпуск генно-инженерных лекарственных препаратов. Это дало возможность получать многие из них в количествах, достаточных для их эффективного применения в клинике [6].

Преимуществами многих генно-инженерных препаратов являются их доступные цены и практически отсутствие побочных эффектов, в том числе аллергенности, что объясняется идентичностью их компонентов естественным структурам и особенностями технологического процесса, дающими возможность получения препаратов с высо-

кой степенью чистоты [3]. Кроме того, прежде чем вновь созданные биотехнологические лекарственные средства получают разрешение к медицинскому применению, они проходят более жесткий контроль по сравнению с препаратами, полученными традиционными методами. Благодаря этому объем мирового рынка лекарственных средств, в том числе на основе рекомбинантных белков, ежегодно увеличивается на 12-14% [5].

Мировой рынок фармацевтической продукции произведенной биотехнологическими методами на сегодняшний день составляет около половины всего рынка биотехнологических продуктов и представлен в основном классическими средствами. В 2000 году его объем достиг 29 млрд долларов [5]. Наиболее крупный сегмент рынка (более 10 млрд) – это антибиотики различного назначения (для лечения заболеваний человека и животных, а также для кормовых добавок и премиксов). Далее идут витамины, вакцины, ферменты, а также продукты «новейшей биотехнологии», такие как: генно-инженерные лекарственные препараты, вакцины и диагностикумы нового поколения [7, 8].

Следует подчеркнуть, что производство генно-инженерных лекарственных препаратов в последнее время выходит на лидирующие позиции в мировой биотехнологической фарминдустрии и в долгосрочной перспективе составит свыше 25% рынка лекарственных средств [9].

Разработка лекарственных средств с использованием методов современной биотехнологии наиболее активно ведется в США, Японии, отдельных странах Западной Европы, таких как: Великобритания, Франция и Германия [10]. Значительные усилия по развитию биотехнологии предпринимаются в Нидерландах, Италии, Дании, Швеции. Приоритетным направлением в этой области является разработка противоопухолевых лекарственных средств. Среди этих препаратов – интерфероны, интерлейкины, конъюгаты моноклональных антител, факторы некроза опухолей и различные колониестимулирующие факторы [11].

Еще одной ведущей группой среди разрабатываемых биотехнологических продуктов являются вакцины. Например, получение ВИЧ-вакцины продолжает оставаться одной из главных целей исследователей во всем мире, что позволило создать 25 экспериментальных ВИЧ-вакцин и начать их широкомасштабные испытания [12].

Моноклональные антитела также занимают одно из лидирующих мест среди разрабатываемых биотехнологических продуктов. Моноклональные антитела нашли применение в иммунодиагностике; в последнее время растет их роль в терапии рака и других заболеваний. Препараты на основе моноклональных антител применяют также и для предотвращения реакции отторжения трансплантатов [13].

На рынке генно-инженерных лекарственных препаратов самым крупным производством явля-

ется производство генно-инженерного инсулина, а лидерами продаж средств гормональной природы в течение последних трех лет являются препараты рекомбинантного эритропоэтина. Его различные модификации применяют при лечении анемии, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [9].

Рекомбинантные α -, β - и γ -интерфероны, которые показали эффективность при лечении опухолевых заболеваний, болезней крови и вирусных инфекций также занимают значительную долю рынка генно-инженерных лекарственных средств [11].

Весьма привлекательной выглядит перспектива применения в качестве терапевтических средств рекомбинантных специфических антител. Их можно использовать для нейтрализации токсинов, борьбы с бактериями, вирусами, для лечения раковых заболеваний. К сожалению, несмотря на многообещающие возможности, подобные антитела довольно редко применялись для профилактики и лечения болезней. И лишь в последнее время, с разработкой более тонких методов технологии рекомбинантных ДНК и получения моноклональных антител, с расшифровкой молекулярной структуры и функции иммуноглобулинов, интерес к применению рекомбинантных специфических антител для лечения различных заболеваний вновь возрастает [14].

Разработка новых методов профилактики и лечения многих заболеваний человека несомненно внесут огромный вклад в рост благосостояния лю-

дей XXI века. Однако, этот процесс никогда нельзя считать завершенным. Так называемые «старые» заболевания, например, туберкулез дают о себе знать вновь, в связи со многими причинами, в частности, с ослаблением профилактических мер и появлением резистентных штаммов. Поэтому, мировой рынок биотехнологической фарминдустрии связан не только с выпуском новых препаратов, но и включает большие возможности модификации методами генетической и клеточной инженерии традиционных биотехнологий с целью получения эффективных лекарственных веществ и препаратов [15].

Мировым лидером в биотехнологической фарминдустрии является США, европейским – Великобритания. Великобритания все больше укрепляет свои позиции в биотехнологии, например, и благодаря тому, что в 2000г. ее парламент одобрил использование в научных целях клонированных клеток человека для борьбы с наследственными заболеваниями.

Перспективным представляется использование трансгенных животных в качестве «биореакторов» для производства многих лекарственных препаратов, в частности, белков крови человека [16].

В последнее время все чаще для лечения многих заболеваний используют стволовые клетки. Это объясняется тем, что эти клетки при культивировании *in vitro* способны трансформироваться во многие клеточные типы взрослого организма: нейроны, клетки крови, кожи и др. После транс-

формации они могут быть трансплантированы в организм человека. В США и некоторых странах Европы эту технологию применяют для лечения заболеваний печени, иммунодефицитных состояний и др. [17].

Для мировой фармацевтической биотехнологии характерен не только быстрый темп развития, но и некоторые финансовые особенности. Обычно частные фирмы избегают вкладывать деньги в фундаментальную науку, однако, это не касается области биотехнологии. Именно в биотехнологии многие компании финансируют фундаментальные работы. Это происходит из-за того, что биоиндустрия является одной из наиболее наукоемких отраслей промышленности. Для нее характерна тесная связь фундаментальных исследований и сопутствующих им прикладных разработок. Например, финансовой особенностью биотехнологической промышленности является высокое доверие инвесторов биотехнологическим компаниям. И большей частью поступлений для подавляющего числа компаний являются именно инвестиции, а не прибыль от сбыта продукции.

Резюмируя вышеизложенное очевиден вывод о том, что одним из главных приоритетов в деле обеспечения населения Украины высокоэффективными и безопасными препаратами является необходимость наращивания темпов по созданию и выпуску лекарственных средств именно с использованием методов современной биотехнологии. Тем более, что биотехнология в начале XXI века

является наиболее динамичной и инвестиционно привлекательной отраслью мировой экономики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Иммунотропные препараты: классификация и применение // Харьковский медицинский журнал. – 1997. – №4. – С. 69-73.
2. Козлов В.К., Лебедев М.Ф., Егорова В.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием «Ронколейкина» рекомбинантного ИЛ-2 человека // Terra Medica. – 2001. – №2. – С.12-14.
3. Биотехнология лекарственных препаратов. Под ред. Быкова В.А.. – М., 1991. – 303 с.
4. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А, Дизик Г.М. Иммунотропные препараты. – К.: Здоров'я, 1994. – 288 с.
5. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
6. Johnson I.S. Human insulin from recombinant DNA technology // Science. – V. 219. – P. 632-637.
7. Barany F. Single-nucleotide genetic disease detection using cloned thermostable ligase // Proc.1991 Miami Bio/Technol. Winter Symp. – 1991. – V. 1. – P. 88.
8. Кетлинский С.А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитотоксинов // Вестник РАМН. – 1993. – №2. – С. 11-18.
9. Grace E.S. Biotechnology Unzipped: Promises and Realities // Trifolium Press, Inc., Toronto, Canada, 1997.
10. Berger S.L., Kimmel A.R. Methods in Enzymology. Guide to Molecular Cloning Techniques. Academic Press, London, United Kingdom, 1987.
11. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко Н.О. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – К.: Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.
12. Capon D.J. et al. Designing CD4 immunoadhesin for AIDS therapy // Nature. – 1989. – V. 337. – P. 525-530.

13. Harris W.J. Humanizing monoclonal antibodies for in vivo use // *Animal Cell Biotechnology*. – 1994. – V. 6. – P. 259-279.
14. Chester K.A., Hawkins R.E. Clinical issues in antibody design. // *Trends Biotechnology*. – 1995. – V. 13. – P. 294-300.
15. Horwitz M.A., Lee B.E., Dillon B.J., Harth G. Protective immunity against tuberculosis induced by vaccination with major extracellular proteins of *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – 92. – P. 1530-1534.
16. Damak S., Su H., Jay N.P., Bullock D.W. Improved wool production in transgenic sheep expressing insulin-like growth factor I // *BioTechnology*. – 1996. – V. 14. – P. 185-188.
17. Vicki Brower. Stem Cell R & D Advances In Face of Challenges // *Genetic Engineering News*. – 2003. – V. 23. – № 9. – P. 1.

**АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ
І ВПРОВАДЖЕННЯ У ВИРОБНИЦТВО
ГЕЛЮ КРОТАМІТОНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
АЛЕРГІЧНИХ ТА СВЕРБЛЯЧКОВИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ**

Білоус С.Б.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів

Питання лікування шкірних захворювань залишається важливою проблемою сучасної медицини. Оскільки більшість збудників мікозів та інших інфекційних захворювань шкіри володіють вираженими сенсibiliзуючими властивостями, то часто спричиняють розвиток різних вторинних алергічних висипань або трансформування деяких клініч-

них форм інфекцій шкіри в екзему [4]. Є відомості про те, що алергічні захворювання 2,5 рази частіше виникають на фоні мікозів [3]. У процесі лікування мікозів та інших інфекцій нерідко спостерігаються рецидиви, які часто супроводжуються свербінням, а також ускладненнями, спричиненими вторинною інфекцією.

З метою лікування алергічних і сверблячкових захворювань шкіри призначають антигістамінні препарати, препарати кальцію, місцево-індиферентні збовтувані суміші, цинкову пасту, проте номенклатура їх вкрай обмежена і найчастіше застосовують зовнішньо кортикостероїди в окремих лікарських засобах або протигрибкові чи антибактеріальні і стероїдні композиції, поєднані в одній лікарській формі [2, 3, 4, 5]. Кортикостероїдні засоби для зовнішнього застосування складають близько 13% від всіх зареєстрованих в Україні м'яких лікарських засобів, з них 60% – це комбіновані склади [2]. Проте, є небезпека посилення побічних дій внаслідок застосування кортикостероїдів, особливо при неправильному способі нанесення (нанесення товстим шаром, застосування мазі під пов'язку), що може викликати системні побічні ефекти. Лікування деяких захворювань, наприклад, мікозів, вимагає тривалого застосування лікарських засобів, тому застосування кортикостероїдів для зняття свербіж у цих випадках становить загрозу прояву побічної дії [3]. Після тривалого застосування стероїдних лікарських засобів може розвинути звикання до них і тоді при рап-

товій відміні цих препаратів на 1-2 дні виникає синдром відміни: еритема, тріщини, свербіння, біль. Доведена також можливість розвитку алергічного контактного дерматиту, спричиненого стероїдними мазями [4].

Тому актуальним є впровадження в дерматологічну практику лікарських засобів нестероїдної природи, які усувають свербіння і діють на супутню бактеріальну мікрофлору. Одним з таких препаратів місцевої дії є гель кротамітону, основною діючою речовиною якого є N-кротоніл-N-етил-отолуїдин. У світовій фармацевтичній практиці кротамітон широко застосовується як самостійний препарат, а також у складі комбінованих м'яких лікарських форм при дерматозах, грибкових інфекціях, старечому свербіжі, цукровому діабеті, свербінні викликаному дією ліків, при лікуванні корости, вошивості та інших захворювань, що супроводжуються свербінням [1, 5, 6, 8]. Під назвою "Кротамітон" субстанція описана в Американській (USP XXI) та в Європейській (2000р.) фармакопеях [7]. Синоніми препарату – Crotamiton, Cutisan "Laake", Eugaх, Vetraх [8]. В Україні препарати з кротамітоном не зареєстровані, Проте, зазначений лікарський засіб є перспективним, що підтверджено проведеними нами біофармацевтичними дослідженнями, які доводять доцільність створення і впровадження гелю кротамітону у виробництво.

ЛІТЕРАТУРА

1. Англо-український ілюстрований медичний словник Дорланда. У 2-х т. – Львів: "Наутілус", 2003. – 2688 с.

2. Компендиум – лекарственные препараты 2000/2001 / Под ред. проф. В.Н.Коваленко и проф. А.П.Викторова. – К.: Морион, 2000. – 1456 с.
3. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: руководство для врачей. – С.Пб: Питер Паблишинг, 1998. – 288 с.
4. Родионов А.Н. Справочник по кожным и венерическим заболеваниям. – С.Пб: Питер Паблишинг, 1997. – С. 27-60.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 1997. – 1504 с.
6. Concise Colour Medical Dictionary. – Oxford university press, 1998. – 719p.
7. European Pharmacopeia / Council of Europe Strasbourg. – 3ed. – 2000. – P. 488-489.
8. Rote liste'1997. – Frankfurt/Main: Rote listet servis GmpH, 1997. – 502 s.

**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО
ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ
КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ
ТКАНИ – КАПСУЛ КАЛЬЦИЙ – ОСТЕОВИТ™
В СВЕТЕ АКТУАЛЬНОСТИ ПРОБЛЕМЫ
ОСТЕОПОРОЗА**

Бронина Е.А., Новик И.И.
Государственный научный центр
лекарственных средств, г. Харьков

В настоящее время старение взрослого населения, неадекватное потребление кальция с пищей, рост сопутствующих патологий (хроническая почечная недостаточность, постменопаузальные рас-

стройства и т.д.), приводящие к нарушению фиксации кальция в костной ткани, обуславливают увеличение заболеваемости населения остеопорозом.

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением архитектоники костной ткани, приводящих к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Согласно данным ВОЗ, проблемы ОП как причины инвалидизации и смертности больных от переломов костей (особенно проксимальных отделов бедренных костей), занимают четвертое место среди неинфекционных заболеваний, уступая болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету. В связи с существенным постарением населения Украины, увеличением удельного веса женского населения в возрасте старше 50 лет, экологическими и социальными проблемами, ОП и его осложнения могут привести к эпидемии данного заболевания в Украине с непредсказуемыми медико-социальными последствиями.

Для лечения и профилактики ОП, а так же других заболеваний и состояний, связанных с недостаточностью или повышенной потребностью в кальции, применяют препараты на основе различных солей кальция. Анализ номенклатуры современных кальцийсодержащих препаратов на фармацевтическом рынке Украины, проведенный нами, указывает на актуальность разработки высоко-

эффективных и экономически доступных комплексных препаратов, содержащих кальций.

На основании проведенных исследований, нами определены фармакотерапевтические требования, которым должен соответствовать эффективный комплексный кальцийсодержащий препарат, а именно:

- наличие достаточной дозы кальция, которая может восполнить его дефицит в организме;
- использование хорошо растворимых солей кальция, растворимость которых не зависит от рН желудочного содержимого;
- присутствие цитрата кальция в составе препарата, что позволяет предотвратить кристаллургию;
- обязательная комбинация солей кальция с витамином D₃ или его аналогами;
- присутствие в составе препарата фосфатов, необходимых для фиксации кальция в костной ткани.

Всё вышеуказанное послужило основанием для разработки отечественного комплексного препарата – капсул «Кальций – Остеовит™», представляющего эффективную комбинацию кальция цитрата, кальция фосфата и витаминов D₃, А, С, В₆. Капсулы «Кальций – Остеовит™», разрабатываемые совместно ГП «ГНЦЛС» и ОАО «ХФЗ «Красная звезда», предназначены для применения в качестве лечебно – профилактического средства

при состояниях дефицита кальция и витамина D в организме, связанных с неполноценным питанием, рахитом, в пожилом возрасте, при повышенных нагрузках, у детей в период интенсивного роста, для профилактики остеопороза (в том числе менопаузального) и как дополнение к специфической терапии остеопороза при остеомалации, при переломах (особенно в случае длительной иммобилизации).

По результатам проведенных нами исследований обоснован состав и разработана оптимальная и экономически целесообразная комплексная технология производства нового противоостеопорозного препарата «Кальций – Остеовит™». Так же нами обоснованы, разработаны и стандартизованы методики контроля полного цикла производства препарата: от синтеза основных субстанций до готовой лекарственной формы в соответствии с современными требованиями к фармацевтической разработке. В результате разработки и утверждения комплекта технологической и аналитической документации созданы предпосылки для промышленного выпуска и удовлетворения потребностей фармацевтического рынка Украины в новом комплексном препарате для коррекции метаболизма костной ткани – капсул «Кальций – Остеовит™».

РОЗРОБКА СКЛАДУ МАЗІ З ЕКСТРАКТОМ КРЕМЕНИ ГІБРИДНОЇ

Грицик Л.М., Бензель Л.В., Грицик А.Р.
Івано-Франківська державна медична академія,
м. Івано-Франківськ

У медичній практиці значне місце займають лікарські препарати рослинного походження. При різних видах ран (забоях, опіках, різаних, інфекційних ранах та ін.) використовують лікарські рослини, комплекс біологічно активних речовин (БАР) яких стимулює ріст клітин, проявляє епітелізуючу, гранулюючу, антисептичну, протизапальну дію [6].

В народній медицині здавна використовується кремена гібридна. Листки та кореневища кремени гібридної зовнішньо використовуються при фурункульозах, для загоювання ран та зняття набряків, при подагрі та ревматизмі у вигляді примочок, ванночок, фітоаплікацій, а також застосовують свіжий сік. Фармакологічна дія забезпечується наявністю у сировині комплексу поліфенольних сполук та полісахаридів. Незважаючи на широке використання кремени гібридної, лікарські форми для зовнішнього застосування відсутні [3].

Мета нашої роботи – створення нового лікарського препарату для місцевого застосування в формі мазі з ранозагоюючою активністю на основі екстракту листків кремени гібридної.

В результаті попередніх досліджень встановлено, що ліофілізовані екстракти листків кремени

гібридної проявляють ранозагоюючу дію при експериментальному термічному опіку та антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокподібної мікрофлори [4].

Серед факторів, які впливають на терапевтичну активність фармакологічно активних речовин особливе місце займає мазева основа [1]. Тому першим етапом наших досліджень був вибір оптимальної маzewої основи. Оскільки ліофілізати – це водо-розчинна фракція, ми використовували гідрофільні та емульсійні основи. Склад мазевих основ наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад мазевих основ

| Складові компоненти | Номери зразків мазей | | | | | |
|--------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Поліетиленоксид 1500 | 20 | | | 35 | | |
| Поліетиленоксид 400 | 80 | 60 | | | | |
| Поліетиленоксид 4000 | | 40 | 60 | 40 | | |
| Гліцерин | | | 30 | | | |
| Вода | | | 10 | 60 | 30 | |
| Вазелін | | | | | 60 | |
| Емульгатор Т-2 | | | | | 10 | |
| 10% розчин метилцелюлоза | | | | | | 80 |
| Аеросил | | | | | | 20 |

Для вибору оптимальної маzewої основи нами були приготовлені зразки мазей з постійним вмістом (5%) водно-спиртового екстракту листків кремені гібридної.

Динаміку вивільнення БАР з мазей вивчали методом дифузії в 2% агаровий гель. Ступінь вивільнення діючих речовин з мазей оцінювали шляхом вимірювання діаметра забарвлених зон. За індикатор використовували 10% розчин хлориду заліза (III) [5]. Результати досліджень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка вивільнення біологічно активних речовин з мазей

| Час спостереження, год | Діаметр забарвлених зон, мм | | | | | |
|------------------------|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Мазеві основи | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2 | 16,2± 0,64 | 17,0± 0,80 | 17,6± 0,72 | 17,2± 0,64 | 12,0± 0,40 | 14,4± 0,48 |
| 4 | 20,0± 0,80 | 19,2± 0,64 | 22,2± 0,72 | 21,8± 1,04 | 12,8± 0,64 | 16,6± 0,72 |
| 6 | 21,6± 0,72 | 21,8± 1,04 | 27,6± 0,88 | 25,0± 0,80 | 14,6± 0,48 | 18,0± 0,40 |
| 12 | 24,8± 0,64 | 23,2± 0,64 | 32,0± 0,80 | 29,0± 1,20 | 18,0± 0,40 | 22,6± 1,12 |
| 24 | 27,2± 0,96 | 25,0± 0,40 | 37,8± 1,04 | 33,4± 0,88 | 20,8± 0,64 | 23,2± 0,64 |

В результаті проведених досліджень встановлено, що найкраще вивільнення БАР відбувається з основи № 3. Дана основа нейтральна, нетоксична, індиферентна, легко наноситься на шкіру і рівномірно розподіляється на її поверхні, легко вивільняє лікарські речовини, не заважає газообміну шкіри, не порушує діяльності сальних залоз [2].

Для підвищення активності екстракту та забезпечення його транспорту через шкіру до складу

мазі вводили диметилсульфоксид (ДМСО) в кількості 2%.

Наступним етапом було визначення оптимальної концентрації екстракту в мазі. Для цього були виготовлені зразки мазей на основі №3 з концентрацією БАР 3%, 5%, 7%, 10% та постійним вмістом ДМСО (2%). Дослідження антимікробної активності проводили методом *in vitro* шляхом дифузії в агаровий гель, вимірюючи діаметр зони затримки росту патогенної мікрофлори.

За результатами досліджень оптимальною концентрацією обрано 5%.

Отже, проведені біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження дозволили обґрунтувати склад мазі на поліетиленоксидній основі з раціональним вмістом екстракту листків кремени гібридної, яка в експерименті проявляє ранозагоюючу та антимікробну дію при термічних опіках.

Висновки

1. В результаті біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень обрано оптимальну мазеву основу та концентрацію екстракту кремени гібридної (5%).
2. З метою підвищення активності екстракту до складу мазі був введений димексид у кількості 2%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грецкий В.М. Основы для мазей. – М., 1975. – 55 с.
2. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм / Ф.Жогло, В.Возняк, В.Попович, Я.Богдан. / Під ред. Ф.Жогло. – Л., 1996.

3. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – С. 218-219.
4. Створення нових фітопрепаратів для дерматології / Грицик Л.М., Бензель Л.В. // Матеріали науково-практичної конференції “Вік та шкіра”. – К., 2004. – С. 46.
5. Степанова Э.Ф., Тираспольская С.Г., Алфимова Г.В., Максименко Т.И., Усманский Ю.В. Разработка состава, технологии и способов анализа мази с полиэкстрактом из травы донника лекарственного / VII Международный съезд Фитофарм 2003 «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – С.Пб. – Пушкин, 2003. – 704 с.
6. Ягодка В.С. Фитотерапия в дерматологии и косметике. – К.: Здоров'я, 1987. – 136 с.

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕДУЗОМИЦЕТА С ЦЕЛЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ И УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Егоров И.А., Россихин В.В., Ратушный С.В.,
Рыбачук В.Д., Аббашева С.Н.**

**Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков**

Чайный гриб является одним из древнейших организмов, используемых человеком. В настоящее время гриб переживает очередной период пристального внимания исследователей, как перспективный объект с практической и научной точек зрения.

Настой чайного гриба улучшает пищеварение, снижает кровяное давление, излечивает артриты, стимулирует иммунную систему, подавляет рост патогенных микроорганизмов. Общий целебный эффект складывается в результате комплексного воздействия на организм таких веществ как: органические кислоты, ферменты, кофеин, танин, витамины В, С, РР и иммуностимуляторы.

Имеются данные использования медузомицета в урологической практике при метафилактике уrolитиаза. При обследовании 1456 пациентов, после удаления камня из почки, доказано, что 10-14 дневный прием напитка, продуцируемого грибом, нормализует уровень (6,1-6,2 мг/сутки) защитных коллоидов мочи.

Интересные данные получены нами при употреблении настоя чайного гриба пациентами, перенесшими инфаркт миокарда (ИМ) и нуждающимися в трансуретральной резекции, в связи с аденомой простаты. Установлено, что степень изменения иммунологических показателей, а также интенсивность перекисного окисления липидов у таких больных имеют сравнительно большее значение, чем гиперлипидемия и выступают как факторы неблагоприятного течения заболевания (наблюдения до 1-2 лет).

Наблюдения в течение одного года за 16 больными, перенесшими ИМ, выявили значительные

нарушения в иммунном статусе (гуморального и клеточного звеньев). В обследование включали пациентов преимущественно с ИМ на 2-3 неделе заболевания, средний возраст которых был $61,6 \pm 3,5$ года, с выявленной гиперлипидемией.

Группу контроля составили 11 пациентов с ИМ, не принимавших чайный гриб и обследованных на 2-3 неделе после развития ИМ, а также в динамике через 25-30 дней.

Под влиянием чайного гриба у больных 1-й группы (через 10 дней) отмечено достоверное снижение содержания общего ХС и ЛПНП. В контрольной группе достоверных изменений в показателях липидов крови не выявлено, но наблюдается тенденция к увеличению содержания общего ХС, коэффициента атерогенности и уровня ХС-ЛПНП. В основной группе через 30 дней лечения, у 77% больных отмечается достоверное ($P < 0,05$) снижение уровня МДА на 34%.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном антиатерогенном действии чайного гриба, проявляющемся уже через 10 дней лечения и антиоксидантном действии, возрастающем при более длительном применении.

При изучении показателей клеточного иммунитета (определение уровня моноклональных антител) установлено, что у 2/3 больных, перенесших ИМ, содержание В- и Т-лимфоцитов, Т-хел-

перов снижено, а у 50% больных – Т-супрессоров и натуральных киллеров.

Через 30 дней наблюдается отчетливая активизация снижения клеточного иммунитета. При этом в 3 раза увеличилось число больных с нормальным содержанием Т-хелперов и число пациентов с повышенным содержанием киллеров. В контрольной группе не наблюдалось изменений в субпопуляции Т-лимфоцитов и изменений в количестве натуральных киллеров.

При изучении гуморального звена иммунитета у 88% больных, обследуемой группы, выявлено существенное повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и снижение комплементарной активности сыворотки крови.

В процессе лечения у 88% пациентов с повышенным уровнем ЦИК, этот показатель снизился на 38%. В контрольной группе данный показатель был повышенным у всех больных, и при повторном обследовании оставался на прежнем уровне.

Таким образом, исследованиями установлены антиатерогенное, антиоксидантное, гиполипидемическое и иммуномодулирующее действие настоя чайного гриба. Доказана эффективность медузомицета в восстановлении уровня «защитных» коллоидов мочи у больных с мочекаменной болезнью.

ПРОБЛЕМА ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ ТА ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК

Загорій В.А., Борзунов Є.Є., Буцька В.Є.,
Новоженюк М.С., Добровольський Ю.М.,
Перемот З.П.

Київська медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Тверді лікарські препарати складають близько 50% всієї лікарської продукції. Переважна більшість – таблетовані форми. Якість таблеток багато в чому залежить від первинної упаковки, котра повинна забезпечувати герметичність (газо-водо-світлонепроникність) та сумісність з препаратом. Висока якість її слугує запорукою конкурентоспроможності на світовому ринку.

Для лікарських засобів, з їх великим різноманіттям фізико-хімічних та хімічних властивостей, упаковка повинна бути науково та експериментально обґрунтованою, затвердженою у встановленому чинним законодавством порядку. Однак, на практиці не завжди виконуються науково обґрунтовані вимоги до вибору оптимальної упаковки й часто однойменні препарати випускаються в різних упаковках.

На кафедрі промислової фармації КМАПО ім. П.Л.Шупика проведені дослідження порівняльних характеристик якості однойменних таблетованих препаратів, що випускаються фармацевтичними підприємствами України в різних первинних

упаковках, методом прискороного зберігання в кліматичній камері 3 місяці при температурі 40°C, вологості 70%, відповідно до Директиви 75/318/ЕЕС з виправленнями.

За результатами експерименту встановлено, що в препаратах “Цитрамон”, “Кислота аскорбінова з глюкозою”, “Кислота ацетилсаліцилова”, “Еуфілін”, “Парацетамол”, “Анальгін” в упаковці паперовій з поліетиленовим покриттям розклалися діючі речовини з утворенням токсичних продуктів, небезпечних побічними діями та ускладненнями. Нами проведено аналіз продуктів розкладу досліджуваних препаратів. Встановлено занижений вміст діючих речовин та завищений вміст припустимих домішок – саліцилової кислоти та амінофенолу. Проведено фармакологічне обґрунтування токсичності продуктів розкладу. За багатьма якісними та кількісними показниками препарати не відповідають АНД. Проведеним дослідом також доведено, що паперова упаковка з поліетиленовим покриттям забезпечує якість таблеток стрептоциду згідно з АНД.

Висновок

Режими прискороного випробування не змінили якості та терміну придатності таблетованих препаратів: “Цитрамон”, “Кислота аскорбінова з глюкозою”, “Кислота ацетилсаліцилова”, “Еуфілін”, “Парацетамол”, “Анальгін”, які були упаковані в полівінілхлоридну плівку та фольгу.

Всі препарати відповідали вимогам АНД за якістю.

Дослідження з наукового обґрунтування упаковок лікарських засобів продовжується в КМАПО ім. П.Л.Шупика на рівні вимог світових стандартів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Надлежащая производственная практика лекарственных средств (Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S) / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. – К.: Морион., 2001. – 461 с.
2. Качула С.А., Пентюк А.А., Тертышная Е.В. и др. // Сучасні пробл. токсикології. – 2002. – № 2. – С. 5.

ОБГРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З КСЕРОФОРМОМ

Криклива І.О., Рубан О.А.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Серед багатьох проблем вітчизняної і світової медицини лікування інфекційних дерматитів займає вагоме місце.

Асортимент вітчизняних препаратів для місцевого лікування інфекційних дерматитів обмежений, не завжди відповідає вимогам ефективності та безпечності їх застосування. Тому проблема

розробки та впровадження в виробництво нових ефективних лікарських препаратів, що мають комплексний вплив на патологічний процес, є актуальною.

У зв'язку з цим на кафедрі промислової фармації НФаУ був розроблений склад та технологія багатокомпонентних мазей, які містять еконазол, ксероформ та димексид, під умовними назвами “Димексером” та “Екседим” для лікування інфекційних дерматитів, ускладнень гнійних ран різного походження. В якості діючого інгредієнта мазей був використаний антисептик широкого спектра дії – ксероформ, який володіє підсушуючою та в'яжучою дією. Для розширення антимікробного спектра до складу мазі “Екседим” було введено новий високоефективний протигрибковий лікарський засіб групи похідних імідазолу – еконазол. Механізм дії препарату полягає в пригніченні біосинтезу ергостеролу та зміні ліпідного складу мембрани грибів. Він активний у відношенні до широкої групи дерматофітів: *Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporum* spp., *Candida* spp., *Pityrosporum* spp., *Rhodotorula* spp., *Malassezia furfur* (пліснявілих грибів), *Aspergillus* spp., *Cladosporinum* spp., *Scopulariopsis breviculis*, *Streptococcus* spp., *Stahylococcus* spp. Використання еконазолу рекомендується при лікуванні дерматомикозів, оніхомікозів та панарицій. З метою поліпшення проникнення діючих речовин до глибо-

ких шарів дерми до складу мазі включено димексид, який здатний спроможністю транспортувати і пролонгувати дію лікарських речовин.

На підставі проведених мікробіологічних, фармакологічних досліджень носієм мазей обрана поліетиленоксидна основа.

Одним з найбільш важливих біофармацевтичних аспектів мазей є технологія їх виробництва. З метою обґрунтування температурного режиму введення діючих речовин в мазеву основу проведений термогравіметричний аналіз зразків ксероформу, еконазолу, димексиду та поліетиленоксидної основи.

Термогравіметричний аналіз проводили на дервотографі Q – 1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в керамічних тиглях від 18 до 500°C на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5°C за хвилину. Еталоном служив прогартований оксид алюмінію. Вага зразків складала 50 мг. Результати досліджень свідчать, що ксероформ та еконазол є термостабільними речовинами, які починають розкладатися при $t = 200$ та 165°C. Димексид виявився термолабільною речовиною (розклад починається при температурі 45°C і закінчується при температурі 165°C). Мазева основа починає втрачати вагу при температурі 50°C.

Результати аналізу були враховані при розробці технології мазей: димексид вводили до мазевої

основи при температурі на вище 45°C, а основу плавили при температурі 50°C. Зважаючи на те, що ксероформ та еконазол не розчиняються у воді, компонентах основи та димексиді, був проведений пошук найбільш раціонального способу введення цих речовин до маzewої основи.

Для цього були виготовленні зразки мазей за різними технологіями:

1) ксероформ та еконазол вводили в основу у вигляді концентрату у ПЕО – 400;

2) ксероформ та еконазол до маzewої основи додавали у вигляді концентрату у димексиді.

При проведенні дисперсного аналізу зразків (методом мікроскопії) було встановлено, що найменший розмір мають частки діючих речовин у зразках, які були отримані при суспендуванні в ПЕО – 400. Таким чином був обраний шлях введення ксероформу та еконазолу в основу у вигляді суспензії в ПЕО – 400.

На підставі проведених досліджень була розроблена технологія виробництва м'яких лікарських форм з ксероформом, яка складається з таких стадій:

1. Підготовка виробництва.
2. Підготовка сировини та матеріалів.
3. Виготовлення маzewої основи.
4. Введення діючих речовин до маzewої основи.
5. Фасування, маркування, пакування.

ПЕО – 400 і ПЕО – 1500 розплавляють у реакторі при температурі 50°C і перемішують до отримання однорідної прозорої маси. Мазеву основу фільтрують в реактор для одержання мазі. У двох окремих реакторах готують концентрати еконазолу та ксероформу в частині ПЕО – 400, потім ці концентрати вводять до маzewої основи, перемішують і при температурі не вище 45⁰С додають димексид. Масу гомогенізують за допомогою РПА протягом 40 хвилин. Далі мазь фасують, пакують, маркірують.

Отже, на підставі фізико-хімічних досліджень нами була розроблена технологія виробництва нових м'яких лікарських форм з ксероформом для лікування дерматологічних захворювань.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИМОЗА

Козелкова Ю.В, Чуешов В.И., Рубан Е.А.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

В настоящее время фимоз является довольно распространенным заболеванием у детей и взрослых. При целевых профилактических осмотрах мальчиков и подростков эта патология выявлена у 4,4%, причем наиболее часто встречается в возрасте 3-10 лет. Среди взрослого населения фимоз

обнаруживается у 2-3% мужчин. По данным литературы, заболевание может привести к возникновению инфекций мочевыводительных путей, образованию грыж живота, выпадению прямой кишки, раку полового органа. Фимоз часто возникает у мужчин с сахарным диабетом и может быть одним из первых признаков данной патологии. Наибольшая заболеваемость определяется в возрастной группе до 29 лет за счет врожденных особенностей, баланопостита, парафимоза. Следующий рост заболеваемости возникает после 60 лет на фоне сахарного диабета.

Учитывая актуальность данного вопроса в детской практике, а также влияние данной патологии на репродуктивное здоровье населения, следует четко обозначить подходы к лечению данного заболевания.

Фимоз – (phimosis; греч. замыкание, закрытие отверстия) – патологическое сужение отверстия крайней плоти, не позволяющее обнажить головку полового члена, может быть как врожденным, так и приобретенным. Как физиологическое состояние встречается у новорожденных мальчиков. Приобретенный фимоз чаще развивается как результат застоя смегмы в препуциальном мешке, при присоединении бактериальной флоры развивается гнойный процесс, называемый баланопоститом, возникают рубцовые изменения. Листки крайней плоти воспаляются, начинают слипаться, в них

развивается склеротический процесс, чем усугубляется патология.

В лечении фимоза определяются два основных направления:

- 1) оперативное, где выделяют радикальную операцию (круговое иссечение крайней плоти) и пластическую, направленную на расширение наружного отверстия препуциального мешка;
- 2) консервативное, к которому относят разделение спаек между головкой и внутренним листком крайней плоти пуговчатым зондом и местное лечение противовоспалительными мазями.

Применение стероидных инъекций, стероидных и нестероидных противовоспалительных мазей за рубежом является одним из широко используемых методов неоперативного лечения. Неоспоримым лидером в этом является мазь «Пимафукорт», которая с успехом применяется не только в лечении баланопоститов у взрослых, но и при лечении врожденных фимозов у детей. По данным литературы, излечение фимоза происходит при использовании бетаметазоновой или гидрокортизоновой мази в 65-90% случаев. Механизм действия может быть объяснен противовоспалительным, иммуноподавляющим, антипролиферативным эффектом. Подобные результаты приведены и при применении диклофенака натрия, нимесулида. Поскольку стероидные противовоспалительные средства следует с осторожностью применять в детской практике, препаратами выбора в данном случае являются НПВС.

При фимозе, осложненном баланопоститом, обязательна местная антибактериальная терапия с применением препаратов широкого спектра действия. Антибиотикотерапия не всегда рациональна: часто микроорганизмы проявляют резистентность к препаратам, возможны аллергические реакции, сенсibilизация организма, осложнения со стороны сердечно-сосудистой и системы кроветворения. Альтернативой применению антибиотиков являются антисептики, среди которых предпочтение следует отдать широко используемым отечественной фармацевтической промышленностью (мирамистин, декаметоксин).

Важной характеристикой препарата, применяющегося для местного лечения, является основа, которая должна обладать химической и фармакологической индифферентностью, быть совместимой с действующими веществами, обеспечивать достаточное высвобождение лекарственных компонентов. Кроме того, основа должна иметь необходимые структурно-механические и потребительские свойства. Следует учитывать, что при неосложненном фимозе желательна индифферентная гидрофильная основа, не обладающая осмотическими свойствами; в то время как для терапии фимозов, осложненных баланопоститами, основа должна иметь умеренные осмотические свойства. Поскольку мазь рекомендуется наносить наружно на крайнюю плоть, для улучшения проникновения и пролонгирования действия лекарственных веществ, рационально введение пенетра-

торов всасывания, таких как диметилсульфоксид, пропиленгликоль.

Кафедрой промышленной фармации разрабатывается препарат в форме мази для лечения фимоза на основе антисептика и НПВС. Проведены предварительные микробиологические, физико-химические исследования с целью определения концентрации действующих веществ и выбора мазевой основы. Установлен синергизм антимикробного действия антисептика в присутствии нестероидного противовоспалительного препарата.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СУБСТАНЦИЙ

Вельчинская Е.В., Данькевич О.С.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Среди традиционных лекарственных форм, издавна используемых человеком, одними из основных являются мягкие лекарственные формы. Многолетний опыт использования мазей показывает, что они способны оказывать местное, рефлекторное, а иногда и общее воздействие на организм. В настоящее время их используют как лечебные и профилактические средства в различных областях медицины: в дерматологии, стоматологии, хирургии, офтальмологии, ревматологии и др.

Существуют: дерматологические мази, фитомазы, проникающие мази (всасывание лекарствен-

ных веществ из этих мазей значительно возрастает при наличии в их составе «активаторов» всасывания, например, диметилсульфоксида, гиалуронидазы и др. (ацик, ирикар, календодерм, канестен, ламизил и др.), противопаразитарные, мази резорбтивного действия, ушные, мази и гели для носа, стоматологические мази, глазные мази и гели, мази, содержащие нестероидные противовоспалительные вещества, пасты, защитные пасты, косметические мази, мази для лечения ран и ожогов, ректальные и вагинальные мази.

Мази состоят из лекарственных веществ, равномерно распределенных в мазевых основах. Основы обеспечивают не только необходимую консистенцию, но также стабильность и характеристики высвобождения лекарственных веществ. Они должны быть химически индифферентны, не вызывать аллергий, не нарушать физиологических функций кожи, хорошо фиксироваться и легко удаляться с поверхности, на которую нанесены, легко намазываться, равномерно распределяться.

В настоящее время используются следующие виды основ: липофильные (углеводородные, силиконовые, полиэтиленовые); гидрофильные (гели белков, полисахаридов, глинистых минералов, синтетических высокомолекулярных соединений – полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, сополимеров акриловой кислоты и др.); гидрофильно-липофильные (эмульсионные, абсорбционные).

Современные исследования мазевых основ показали, что перспективным является использование в качестве основы полиэтиленоксидов, а также эмульсионных основ типа В/М. Разрабатывая мазь с природным компонентом – хлорофиллиптом, мы использовали оба типа основ с целью проведения биофармацевтической оценки различных составов мази.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кухтенко А.С., Рубан О.А.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

В течение более чем четырех тысячелетий одними из самых распространенных заболеваний человека являются заболевания толстой кишки. Достаточно сказать, что геморрой и его осложнения являются причиной более 40% обращений к хирургу или проктологу. Появившись однажды, геморрой сопутствует всей жизни человека, неизменно рецидивирует и приносит множество телесных и душевных страданий, лишает трудоспособности, снижает качество жизни.

Наиболее частым проктологическим заболеванием является геморрой. Его распространенность достаточно высока и составляет 118-120 человек

на 1000 взрослого населения, а удельный вес в структуре колопроктологических заболеваний колеблется от 34 до 41%. Частота возникновения анальной трещины, судя по обращаемости пациентов, колеблется от 11 до 15% среди заболеваний толстой кишки и составляет 20-23 случая на 1000 взрослого населения. Следующим по частоте возникновения идет проктит и его осложнение – парапроктит.

Для лечения данных заболеваний используются различные методы лечения – консервативная терапия, оперативное вмешательство, нетрадиционная медицина.

Лекарственная терапия широко применяется в составе курсового консервативного лечения нетяжелого и средней тяжести геморроя, начальной стадии воспаления анального канала, проктитах и парапроктитах, а также нередко оказывается методом выбора неотложной помощи при тяжелом, осложненном геморрое любой локализации при беременности или недопустимости оперативного лечения по другим причинам. По данным литературы, в странах Европы и США консервативная терапия показана 20–45% пациентов и является эффективным и достаточным лечением данных заболеваний толстой кишки.

Главная составная часть консервативного лечения – рациональная этиопатогенетическая фармакотерапия, которая направлена на:

- быстрое и эффективное обезболивание аноректальной зоны;

- ограничение воспаления и отека пораженных тканей;
- эффективную репарацию и регенерацию слизистой оболочки толстой кишки;
- противодействие микро-, макротромбозу сосудов и, по мере возможности, рассасывание уже возникших тромбов;
- расслабление внутреннего сфинктера прямой кишки, уменьшение моторики кишечника и размягчение каловых масс для обеспечения покоя прямой кишки и ануса.

У нас в стране в силу ряда причин мало кто соглашается на лечения заболеваний хирургическим путём и поэтому медикаментозное лечение геморроя, анальных трещин и их осложнений имеет актуальное значение. Лекарственная терапия может включать как лечение лишь местными препаратами, так и комплексное лечение, включающее приём капилляроукрепляющих, слабительных и др. средств перорально. Из всех лекарственных форм применяемых местно (суппозитории, мази, крема, пенные аэрозоли и т.д.) на наш взгляд наиболее эффективной формой являются суппозитории. К преимуществам данной лекарственной формы можно отнести такие факторы, как:

- возможность пролонгированного высвобождения, что позволяет снизить разовую дозу действующих веществ;
- удобство применения, что помогает ввести препарат больному, находящемуся в бессознательном состоянии;

- способность суппозиториев включать в себя при правильном подборе вспомогательных веществ водо- и жирорастворимые субстанции.

В связи с актуальностью проблемы лечения проктологических заболеваний на кафедре промышленной фармации НФаУ ведётся разработка нового лекарственного препарата в форме суппозиториев. Данный препарат будет обладать комплексным действием на патологический процесс, что особенно важно при купировании основных симптомов проктологических заболеваний. В состав лекарственного средства введены вещества, обладающие репаративной, местноанестезирующей и противовоспалительной активностью, что позволит эффективно применять его при геморрое, анальных трещинах, проктитах и их осложнениях.

Так как суппозиторная основа является активным компонентом данной лекарственной формы, выбор основы, способной к качественному высвобождению и проявлению терапевтического действия входящих в неё действующих веществ, является одним из важных аспектов разработки препарата. На основании проведенных биофармацевтических исследований нами была подобрана полиэтиленоксидная основа, которая способствует наиболее полному проявлению фармакологической активности действующих веществ.

В настоящее время на основании фармакологических исследований проводится выбор концентрации действующих веществ в составе суппозиториев.

НАПРЯМКИ РОЗВИТКУ СТВОРЕННЯ І ВИРОБНИЦТВА СУПОЗИТОРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Козлова Н.Г., Довга І.М., Замараєва О.Є.,
Романова Я.Ю.

Державне підприємство «Державний науковий
центр лікарських засобів», м. Харків

Ректальний шлях введення лікарських речовин в організм людини, завдяки деяким перевагам перед іншими способами (швидка доставка лікарських речовин в кров, зниження впливу побічної дії препарату та ін.) дуже популярний у всьому світі і темпи зростання виробництва супозиторіїв випереджають аналогічні показники інших лікарських форм. Номенклатура супозиторіїв в розвинених країнах складає біля тисячі найменувань як місцевої, так і системної дії практично по всіх фармако-терапевтичних групах.

В Україні промислове виробництво супозиторіїв було організоване в 1994 році. Промислові підприємства виробляли декілька найменувань супозиторіїв місцевої дії. На теперішній час співробітниками ДП «ДНЦЛЗ» спільно із заводами-виробниками (ВАТ «Монфарм», ЗАТ «Лекхім-Харків») розроблені та впроваджені в промисловість нові супозиторні лікарські препарати у наступних напрямках.

Для застосування в педіатрії для дітей різних вікових груп з відповідним дозуванням розробле-

ні супозиторії з парацетамолом 0,08; 0,17 і 0,33 г – жарознижуючий, знеболюючий засіб; супозиторії з анальгіном 0,1 і 0,25 г – анальгетичний, протизапальний засіб; супозиторії з ацелізіном – жарознижуючий, антиагрегаційний засіб; супозиторії з амінокапроною кислотою 0,5 г – кровоспинний засіб; Анальдім-110 – анальгезуючий, жарознижуючий, протизапальний засіб.

Для застосування в акушерстві, гінекології і проктології розроблені препарати:

- антимикробної дії;
- супозиторії з метронідазолом, супозиторії "Евколек" на основі екстракту хлорофіліпту;
- протизапальної, ранозагоючої, репаративної та гемостатичної дії супозиторії "Камілаль" на основі екстрактів ромашки і вільхи, супозиторії "Комплар" на основі олії горобини чорноплідної;
- для лікування і профілактики простатиту і аденоми передміхурової залози – супозиторії з простатиленом на основі субстанції тваринного походження, супозиторії з олією насіння гарбуза;
- стероїдний дії – супозиторії "Естріол-М".

Створені технології нових лікарських засобів в формі супозиторіїв системної дії:

- ангіопротекторної і венотропної;
- супозиторії "Рутес" на основі есцину і рутину;

- спазмолітичної – супозиторії з теофіліном, супозиторії "Бускоцин-М", супозиторії "Но-х-ша";
- протирадіаційної, репаративної і протизапальної – супозиторії "Ліпохромін" на основі біологічно активних речовин шипшини;
- нестероїдної протизапальної – супозиторії з диклофенаком натрію;
- послаблюючої – супозиторії "Бісакоділ";
- протизапальної, жарознижуючої і анальгезуючої – супозиторії "Цефенап-М", супозиторії "Анальдім-270";
- ураносептичної – супозиторії "Ураносепт";
- антигістамінної – супозиторії "Лоратадин-М";
- імуномодулюючої, протизапальної – супозиторії "Чистотілін-М" на основі екстракту чистотілу густого;
- протитуберкульозної – супозиторії з етамбутола гідрохлоридом, комбіновані супозиторії "Піризид-М".

Представлена номенклатура явно недостатня для забезпечення потреби населення України, тому розробка нових високоефективних препаратів у формі супозиторіїв різної спрямованості дії залишається актуальною проблемою фармації.

В ДП «ДНЦЛЗ» розроблена перспективна програма розвитку і створення виробництва нових лікарських препаратів в формі супозиторіїв. Програма передбачає розширення номенклатури дитя-

чих лікарських форм, у тому числі для матері і дитини, створення супозиторіїв на основі антибіотиків, мікроелементів, вітамінів та ін. Перспективним напрямом є також розробка препаратів на основі оригінальних вітчизняних субстанцій рослинного походження. Важливим науковим напрямком є створення ферментних та бактерійних лікарських засобів у формі супозиторіїв, які завдяки своїм специфічним властивостям, вимагають розробки удосконалених технологій.

Слід відмітити, що вітчизняні виробники супозиторних лікарських форм (ЗАО “Лекхім-Харків” і ОАО “Монфарм”) мають промислове обладнання, яке відповідає сучасним вимогам та має достатні потужності для виробництва нових лікарських засобів.

Таким чином, ринок вітчизняних лікарських супозиторних форм може бути поповнений за рахунок розробки і впровадження в промисловість оригінальних лікарських препаратів, препаратів-генериків, збільшення кількості допоміжних речовин, до-комплектації існуючого або закупівлі нового технологічного обладнання відповідного новим сучасним вимогам, яке дозволило б випускати нові удосконалені види супозиторіїв (багатошарові, порожнисті, шипучі, ліофілізовані та ін.).

СУППОЗИТОРИИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЧИСТОТЕЛА ГУСТОГО

Козлова Н.Г., Замараева Е.Е., Долгая И.Н.,
Романова Я.Ю., Дашутина С.Л., Гладкова Л.В.,
Литвинова Е.В., Филипповская А.Г.

Государственное предприятие «Государственный
научный центр лекарственных средств», г. Харьков

Одним из растений, широко используемым в народной и научной медицине, является чистотел большой (ЧБ). Лекарственные препараты на его основе обладают многосторонней фармакологической активностью и применяются в гинекологии, проктологии, онкологии, иммунологии, аллергологии и т. д. В официальной отечественной медицине лекарственные формы ЧБ отсутствуют.

В ГП «ГНЦЛС» на основе экстракта чистотела густого (ЭЧГ) разработан новый лекарственный препарат в форме суппозиториев, рекомендованный в качестве иммуно-модулирующего, противоаллергического, противовоспалительного средства для применения в комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся дисфункцией иммунной системы в лечении аллергических заболеваний и заболеваний прямой кишки.

ЭЧГ – биологически активная субстанция природного происхождения, полученная методом вакуумно-конденсационного обезвоживания (НПФ «Авицена», г. Харьков). Он представляет собой

гидрофильную однородную массу темно-коричневого цвета со специфическим запахом. По химическому составу это комплекс биологически активных веществ (БАВ), среди которых идентифицирована группа изохинолиновых алкалоидов. Также установлено наличие в ЭЧГ оксикоричных кислот и флавоноидов.

Изучены физико-химические и технологические свойства семи образцов ЭЧГ, полученных из травы чистотела разных лет сбора, значительно отличающиеся по количественному содержанию в них суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин (0,48%-2,2%) и содержанию влаги (15,5%-28,48%). Выбрана серия субстанции, имеющая оптимальные свойства для получения данной лекарственной формы. В соответствии с этим стандартизованы основные показатели качества экстракта: идентификация алкалоидов; содержание суммы алкалоидов, в перерасчете на хелидонин и сухое вещество – не менее 0,75%; сухой остаток – не менее 75%; тяжелые металлы – не более 0,01%; микробиологическая чистота – общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов – не более 1000 бактерий и не более 100 грибов.

При выборе эффективной дозы ЭЧГ проведены фармакологические исследования суппозиторий с различным количественным содержанием лекарственного вещества. Установлено, что наиболее выраженный терапевтический эффект ЭЧГ прояв-

ляет при содержании в одной суппозитории от 0,6 мг до 0,9 мг суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин.

Для выбора вспомогательных веществ и разработки технологии получения препарата были изготовлены образцы суппозиторий различного состава методом выливания расплавленной суппозиторной массы в пленку поливинилхлоридную.

Скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества изучали мембранно-диффузионным методом на имитаторе абсорбции типа SM фирмы «Sartorius». Для количественного определения суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин, использовали титриметрический метод. Реологические исследования проводили на ротационном вискозиметре «Reotest-2».

При стандартизации суппозиторий определяли следующие показатели качества препарата: внешний вид; однородность; среднюю массу; однородность дозирования; температуру плавления; время полной деформации; идентификацию алкалоидов; количественное содержание суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин, а также их стабильность в процессе хранения (в течение 2 лет).

В результате проведенных экспериментальных исследований разработан и стандартизирован оптимальный состав препарата, определены и стандартизированы технологические параметры процесса его изготовления.

На препарат разработан пакет НТД. Технология получения лекарственной формы апробирована на ОАО «Монфарм». Оформляется заявка на получение патента Украины.

Первая фаза клинического изучения препарата, прошедшая в НМУ им. А.А.Богомольца на кафедре факультативной хирургии № 1, показала его эффективность и хорошую переносимость при лечении хронического геморроя I-II степени. Вторую фазу клинического изучения препарат проходит в отделении системных опухолевых заболеваний института онкологии АМН Украины.

РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОГО СПАЗМОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В ВИДЕ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ ГИОСЦИНА-N-БУТИЛБРОМИДА

Маслова Н.Ф., Носальская Т.Н., Козлова Н.Г.,
Долгая И.Н., Замараева Е.Е., Романова Я.Ю.

Государственное предприятие «Государственный
научный центр лекарственных средств», г. Харьков

Различные заболевания внутренних органов часто сопровождаются нарушениями сократительной функции гладкой мускулатуры, что проявляется в виде спазмов различной интенсивности. Существует достаточно много препаратов, обладающих спазмолитическим эффектом, которые в

зависимости от механизма действия делятся на 2 группы: миотропные и нейротропные. Важнейшими нейротропными спазмолитиками являются М-холино-блокаторы, действие которых направлено на снижение как двигательной, так и секреторной активности различных органов и систем организма.

В ГП «ГНЦЛС» на основе гиосцина-N-бутил-бромида разработаны суппозитории "Бускоцин-М".

При разработке состава и технологии суппозиторий изучали влияние основы, растворителей, ПАВ, способа введения лекарственного вещества в суппозиторную основу и технологических факторов на физические, физико-химические, фармако-технологические и биофармацевтические свойства препарата. На основании проведенного комплекса научно-исследовательских работ разработаны и стандартизированы состав и технология суппозиторий "Бускоцин-М".

Фармакологическое изучение специфической активности суппозиторий "Бускоцин-М" проведено на крысах линии Вистар, которым моделировали спазм желудочно-кишечного тракта и коронаророспазм по общепринятым методам. Исследования проведены сравнительно с импортным аналогом – суппозиториями "Бускопан" производства фирмы «Boehringer Indelheim» (Германия).

В результате спазма двигательная активность кишечника уменьшается на 49,4%. Применение суппозиторий "Бускоцин-М" вызывает значитель-

ное спазмолитическое действие, проявляющееся нормализацией двигательной активности кишечника, увеличивающейся на 57% относительно контроля патологии. В результате применения суппозиториев "Бускопан" наблюдается аналогичная нормализация моторики кишечника (54,5% к контролю патологии).

При моделировании коронарораспазма через 0,25-0,5 мин после введения повреждающего агента у 90% животных контрольной группы развивалась атриовентрикулярная (АВ) блокада, длительность которой составляла 0,5-1,0 мин; у 27% животных в течение 1,0-2,0 мин наблюдались предсердная, а иногда и желудочковая экстрасистолы. В последующие сроки эксперимента нарушения сердечной деятельности проявлялись, в основном, в виде увеличения продолжительности интервала R-R в среднем на 45,8% по сравнению с исходным уровнем. Полное восстановление сердечного ритма происходило через 30 мин от начала эксперимента. Кроме указанных изменений, у животных контрольной группы в течение 20 мин после введения агента, вызывающего спазм, отмечалось увеличение амплитуды зубца R: (в среднем на 55,7% в течение 2 мин и на 12,2% в течение последующих 18 мин).

Применение суппозиториев "Бускоцин-М" в терапевтической дозе предотвращало развитие АВ блокады у 100% животных, экстрасистолы были отмечены у 14% животных в течение 1 мин, рас-

ширение интервала R-R (в среднем на 25,7%) регистрировалось в течение 15 мин после введения агента. Полная нормализация сердечного ритма происходила через 14-16 мин от начала эксперимента. Величина зубца R восстанавливалась до исходного уровня через 12 мин. При применении препарата сравнения наблюдалась аналогичная картина.

Таким образом, суппозитории "Бускоцин-М" и суппозитории "Бускопан" эффективно предотвращают развитие как спазма желудочно-кишечного тракта, так и экспериментального коронаророспазма.

Спазмолитический эффект суппозиториев "Бускоцин-М" объясняется влиянием препарата на гладкую мускулатуру, приводящем к снижению тонуса спазмированного органа. Блокада мускариновых рецепторов ЖКТ изменяет моторику и некоторые секреторные функции кишечника. При этом стенки ЖКТ расслабляются, уменьшается тонус и пропульсивные движения, что особенно важно при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся болями спастического характера. Антиаритмический эффект суппозиториев "Бускоцин-М", также как и препарата сравнения направлен на ингибирование мускариновых эффектов ацетилхолина в атрио-вентрикулярном узле.

На суппозитории "Бускоцин-М" разработана научно-техническая документация. Препарат внедрен в промышленное производство на ОАО «Монфарм».

РОЛЬ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИХ РЕЧОВИН ПРИ ПРЯМОМУ ПРЕСУВАННІ ТАБЛЕТОК ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ

Малиновська С.А., Гладух Э.В.,

Кабба Самер, Кабачний Г.І.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Лікарські рослини з давніх давен викликають зацікавленість дослідників як носії біологічно активних речовин, які визначають їх цілющі властивості. Проблемою сучасної науки є створення нових препаратів рослинного походження, які мають меншу побічну дію в порівнянні з синтетичними препаратами.

Таблетки як лікарська форма дуже широко розповсюджені у світі. В наш час таблетовані препарати складають біля 80% загального обсягу готових лікарських засобів.

Виробництво таблеток починається з вивчення властивостей вихідних лікарських речовин, які багато в чому визначають раціональний спосіб таблетування та вибір асортименту і кількості допоміжних речовин.

При виборі допоміжних речовин та технології виготовлення таблеток визначним фактором слід вважати фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарської субстанції.

Для розробки складу таблеток елагової кислоти вивчали властивості субстанції за методиками

ДФУ, а саме: плинність, кристалографію, насипний об'єм, насипну густину. Одержані таблетки оцінювали за показниками: стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання.

Результати показують, що досліджуваний препарат – елагова кислота, являє собою полідисперсний порошок з частинками ізодіаметричної форми у вигляді безформних брилок та їх осколків. Лінійні розміри від 5 до 400 мкм. Середній розмір часток домінуючої фракції субстанції, що досліджували, складає 5-100 мкм. Частки оптично непрозорі в прохідному світлі.

Метою нашого дослідження є обґрунтування підходів до розробки складу та технології лікарської форми з елаговою кислотою.

Для розробки складу таблеток з елаговою кислотою використовували допоміжні речовини з груп наповнювачів, розріджувачів, зв'язувальних, розпушуючих та антифрикційних.

Для одержання таблеток елагової кислоти методом прямого пресування визначали вплив зв'язувальних речовин на стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання таблеток. За допоміжні речовини використовували цукор-пісок, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, кроскармельозу, полівінілпіролідон. Допоміжні речовини вводили до таблеткової маси в сухому стані в кількості до 35% в розрахунку на середню масу таблетки.

Проведені дослідження показали, що лише мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) дозволяє одержати

ти таблетки, які відповідають вимогам ДФУ за показником “стійкість таблеток до роздавлювання”.

МКЦ, завдяки утворенню великої кількості водневих зв'язків, збільшує стійкість таблеток до роздавлювання, виявляючи при цьому за рахунок набухання в травних соках деякий розрихлюючий ефект.

При збільшенні вмісту МКЦ у складі таблеток їх стійкість до роздавлювання збільшується від 12,02 Н (без МКЦ) до 86,33 Н (вміст 35% в таблетковій масі).

При вивченні терміну розпадання таблеток встановлено, що при збільшенні кількості МКЦ у складі таблеток час їх розпадання збільшується. Так, за відсутності МКЦ таблетки розпадаються за 3,22 хв; при 35% МКЦ – розпадання 25,11 хв.

Вивчення часу розпадання таблеток показало необхідність введення до складу дезінтегратора – натрію кроскармельози, яка являє собою карбоксиметилцелюлозу з внутрішніми поперечними зв'язками. Як високомолекулярна сполука гідрофільного характеру, натрію кроскармельоза здатна до швидкого водопоглинання та набухання зі збільшенням об'єму, що позитивно впливає на розпадання твердих лікарських форм.

Експериментально була встановлена оптимальна кількість натрію кроскармельози в таблетках (18-22% на середню масу таблетки).

Для поліпшення плинності таблеткової маси до складу таблеток елагової кислоти був введений молочний цукор у кількості 8%.

Таким чином, враховуючи одержані дані доцільно включати до складу таблеток при методі прямого пресування цукор та МКЦ, які значно поліпшують фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості елагової кислоти, зокрема – стійкість таблеток до роздавлювання та стираність таблеток. При введенні МКЦ можна керувати процесом розпадання таблеток і, отже, вивільненням діючої речовини з лікарської форми.

Для підвищення плинності таблеткової маси найкращі результати показали лактоза в суміші з кальцію стеаратом.

Розроблений нами склад твердої лікарської форми елагової кислоти дозволяє одержувати якісні таблетки методом прямого пресування. Але слід відзначити, якщо таблетки потребують нанесення оболонки, то необхідно проводити корекцію як складу, так і технології одержання препарату.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ЦИНКОВОЙ МАЗИ

Орловецкая Н.Ф., Лукиенко О.В., Аркуша А.О.
Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Разработка новых и совершенствование существующих лекарственных препаратов является актуальной проблемой и невозможна без проведения

научно обоснованных исследований. Они позволяют внедрять в медицинскую практику эффективные препараты, которые отвечают современным требованиям.

В дерматологической и хирургической практике широко применяются мази и пасты с цинка оксидом. В качестве мазевой основы используется липофильное вещество – вазелин, который не всасывается кожей, вследствие чего снижается терапевтический эффект многих лекарственных веществ, в том числе и цинка оксида. В данном случае антимикробное и вяжущее действие оказывают ионы цинка, которые образуются из цинка оксида в водной среде после нанесения мазей и паст на кожу. Однако, необходимо, чтобы мази и пасты поддерживали не только постоянный антимикробный, но и подсушивающий эффект. Введение воды в основу может снизить подсушивающий эффект мази. Фармакопейные прописи цинковой мази не содержат воды. Поэтому актуальным является решение определенного противоречия: введение воды в мазевую основу с целью повышения антимикробного действия и пластичности мази с одновременным сохранением подсушивающего действия мази.

В настоящее время углеводородные основы постепенно вытесняются экономически недорогими и более рациональными синтетическими продук-

тами. Это связано с тем, что вазелин-ланолиновые основы имеют много недостатков и морально устарели. Для решения вопроса об оптимизации состава цинковой мази проведены исследования по изучению влияния некоторых биофармацевтических факторов на физико-химические свойства мази.

Как объекты исследования использовались мази (таблица 1), которые содержат 5%, 10%, 15% цинка оксида, изготовленные на вазелине, вазелине с ланолином (7:3), консистентной эмульсии вазелина и ПЭО-основе (смесь полиэтиленоксидов 400 и 1500 в соотношении 1:1). Цинковая мазь по дисперсологической классификацией является суспензионной, поэтому ее технология заключалась в том, что цинка оксид предварительно измельчали в сухом виде, затем со вспомогательной жидкостью (по правилу Дерягина), постепенно добавляя основу.

Приготовленные образцы подвергали микробиологическим исследованиям. Максимальный антибактериальный эффект наблюдали у 5% цинковой мази на ПЭО-основе, в которой цинка оксид измельчали с димексидом. Для повышения терапевтической активности и пластичности мази в основу было введено 5% воды очищенной.

Реологические параметры отобранных образцов цинковой мази изучили на вискозиметре “Reo-test-2” типа RV (Германия). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Эффективная вязкость цинковых мазей на ПЭО-основе (n=5)

| Скорость сдвига, D_r, c^{-1} | Эффективная вязкость, Па · с | | | | | |
|--------------------------------|------------------------------|-------|-------|------------------------|------|------|
| | Мазь на основе без воды | | | Мазь на основе с водой | | |
| | 20°C | 34°C | 37°C | 20°C | 34°C | 37°C |
| 3,000 | 148,2 | 120,5 | 111,1 | 19,6 | 12,5 | 11,9 |
| 5,40 | 100,9 | 78,2 | 68,8 | 11,4 | 7,1 | 6,5 |
| 27,00 | 21,0 | 11,2 | 9,1 | 6,1 | 4,9 | 4,7 |
| 145,8 | 5,3 | 3,7 | 3,0 | 1,4 | 1,2 | 1,0 |

Осмотическая (дегидратирующая) активность исследуемых мазей определялась методом диализа через полупроницаемую мембрану, разделяющую воду и испытываемые мази. Диализ вели до установления постоянной, неизменяющейся массы исследуемого образца. Образцы с добавкой воды очищенной не намного отличаются между собой и имеют умеренные дегидратирующие свойства, что, собственно, и необходимо при лечении дерматитов.

Проведенные исследования позволили выбрать оптимальный состав цинковой мази, который по своим реологическим параметрам входит в область реологического оптимума, установленного для гидрофильных мазей.

РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА СУПОЗИ- ТОРІЇВ З ЕТАМБУТОЛУ ГІДРОХЛОРИДОМ

Романова Я.Ю., Козлова Н.Г., Маслова Н.Ф.,
Носальська Т.М., Замараєва О.Є, Довга І.М.
Державне підприємство “Державний науковий
центр лікарських засобів”, м. Харків

Вітчизняний ринок протитуберкульозних препаратів представлений, в основному, імпортними лікарськими засобами, і тільки 20% туберкулоstaticів виробляється промисловістю України. Протитуберкульозні лікарські засоби виробляються переважно у вигляді таблеток та капсул, які мають значні побічні ефекти, особливо, з боку ШКТ та печінки. В деяких випадках пероральне використання ліків неможливе або протипоказано. Ці явища часто не дають змогу проводити повний курс хіміотерапії, особливо при супутніх захворюваннях. В даних випадках доцільно використовувати ректальний шлях введення протитуберкульозних ліків.

Тому, створення вітчизняних вискоєфективних та безпечних лікарських препаратів у формі супозиторіїв є актуальною проблемою фармації.

Як діючу речовину використовували етамбутолу гідрохлорид, який є одним із основних туберкулоstaticів, що успішно використовується при

лікуванні різних форм легеневого та позалегенового туберкульозу.

Оптимальна доза лікарської речовини в досліджуваних супозиторіях складала 400 мг етамбутолу гідрохлориду на 1 супозиторій. Для вибору оптимального носія етамбутолу гідрохлориду вивчали вплив фармацевтичних факторів (характеру основи, типу та кількості поверхнево-активних речовин, розміру часток субстанції та способу введення лікарської речовини) на біофармацевтичні властивості досліджуваних супозиторіїв.

Результати дослідження показали, що всі ці фактори мають значний вплив на процес вивільнення етамбутолу гідрохлориду із супозиторіїв. Так, за ступенем вивільнення лікарської речовини досліджувані основи можна розташувати таким чином: твердий жир>вітепсол W-35>поліетиленоксидна. При вивченні впливу поверхнево-активних речовин на кінетику вивільнення етамбутолу гідрохлориду із супозиторіїв було встановлено, що найкращому вивільненню лікарської речовини сприяє емульгатор №1. Експериментально було встановлено, що інтенсивність вивільнення лікарської речовини зростає із зменшенням розміру часток і набуває максимального значення при використанні порошку з розмірами часток (63-90) мкм.

Одержані результати використані при розробці та стандартизації технології виготовлення супози-

торіїв з етамбутолу гідрохлоридом – на стадії одержання концентрату передбачено подрібнення і контроль розміру часток лікарської речовини.

Для розробки та стандартизації технології виготовлення супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом та умов їх зберігання досліджували вплив температури та механічної дії на їх реологічні параметри, тип течії системи, однорідність розподілу лікарської речовини в основі.

Для визначення оптимального режиму перемішування супозиторної маси досліджували вплив швидкості та часу її гомогенізації на рівномірність розподілу етамбутолу гідрохлориду в основі. В результаті дослідження було встановлено, що рівномірний розподіл лікарської речовини в основі спостерігався при перемішуванні супозиторної маси протягом 60 хв мішалкою з частотою обертання $0,9 \text{ с}^{-1}$ або при перемішуванні її з частотою обертання $1,5 \text{ с}^{-1}$ вже через 30 хв.

Проводили дослідження впливу режиму охолодження супозиторної маси на стійкість до руйнування супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом. Найбільш високі показники стійкості до руйнування виявили зразки супозиторіїв, що охолоджувалися при температурі від 10°C до 16°C протягом 20 хв.

На підставі проведеного комплексу експериментальних досліджень розроблені склад і техноло-

гія виготовлення супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом та складена технологічна схема їх виробництва.

Технологічний процес виготовлення супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом стандартизований визначеними критичними контрольними точками виробництва.

Супозиторії з етамбутолу гідрохлоридом стандартизовані показниками АНД. Для визначення кількісного вмісту діючої речовини використовували метод неводного титрування. Встановлена стабільність супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом при зберіганні в сухому, захищеному від світла місці протягом двох років згідно з показниками АНД.

Результати доклінічних досліджень та клінічного вивчення визначили високу ефективність та нешкідливість нового розробленого протитуберкульозного препарату – ректальних супозиторіїв з етамбутолу гідрохлоридом 0,4.

Супозиторії з етамбутолу гідрохлоридом 0,4 впроваджені в промислове виробництво на ВАТ “Монфарм” (м. Монастирище).

Реєстраційне посвідчення № Р. 10.01/03846 від 30.10.01 р.

СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ НА ОСНОВЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Стрельников Л.С., Стрилец О.П., Чикиткина В.В.,
Щербак Е.В., Бусыгина И.Э., Манский А.А.
Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Современный этап развития человечества характеризуется ухудшением экологической ситуации, повышением темпов и напряженности жизни, увеличением факторов, оказывающих патогенное влияние на иммунитет (СПИД, авария на ЧАЭС), что способствует развитию и широкому распространению заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. Указанное определяет проблему фармакологической коррекции иммунологической реактивности человека как одну из важных и актуальных в медицине.

С целью восстановления иммунной системы традиционно используются иммуностропные средства, насчитывающие сегодня на мировом рынке около 20 оригинальных препаратов различного происхождения. На фармацевтическом рынке Украины арсенал генно-инженерных иммунокорректоров достаточно ограничен и представлен преимущественно импортными препаратами.

Большинство препаратов данной группы относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета – ин-

терферонам и интерлейкинам), полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия. Общеизвестны иммуномодулирующие, противовирусные и противоопухолевые фармакологические эффекты интерферонов, что позволяет использовать их лекарственные формы для лечения и профилактики различных вирусных инфекций (герпес, СПИД), аутоиммунных заболеваний (рассеянный склероз, ревматоидный артрит), злокачественных опухолей и т.д.

До недавнего времени номенклатура интерферонов была ограничена препаратами, вырабатываемыми лейкоцитами крови человека под действием вируса или другого индуктора. Нередко такие средства имеют низкую специфическую активность, способны вызывать побочные реакции и индуцировать различные осложнения.

Одним из революционизирующих открытий последнего времени стала возможность получения препаратов с использованием генно-инженерных биотехнологий, которые в настоящее время считаются одним из наиболее перспективных направлений развития фармацевтической индустрии. В настоящее время разработаны рекомбинантные интерфероны, создан ряд вакцин, предположительно эффективных против вируса иммунодефицита человека, получен человеческий гормон роста и др.

Существенными преимуществами рекомбинантных интерферонов являются их высокая фармакологическая активность, специфичность и отсутствие загрязнения другими белковыми структурами.

Рекомбинантный интерферон получают путем клонирования гена человеческого интерферона в штаммах кишечной палочки. Для создания таких штаммов используют определенные биотехнологические приемы. Из индуцированных линий клеток человека экстрагируют информационную РНК и создают ДНК-копию (кДНК) с помощью обратной транскриптазы. ДНК-копия встраивается в бактериальные плазмиды с целью образования множественных кДНК, которые исследуются на способность к поддержанию продукции антивирусной активности в супернатанте бесклеточных систем белкового синтеза. Полученные бактериальные клоны могут быть пригодными для получения чистого интерферона.

К перспективным иммуномодуляторам, полученным с помощью технологии рекомбинантной ДНК, относится также цитокин интерлейкин-2. Главная функция интерлейкина-2, ключевого компонента иммунной системы, состоит в обеспечении пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и регуляции координированного функцио-

нирования других факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета.

В настоящее время рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 достаточно широко используют за рубежом в различных областях медицины (онкология, аллергология, вирусология) в качестве иммунокорректирующего средства. Однако, основной областью, представляющей интерес для внедрения рекомбинантного интерлейкина-2, является ВИЧ-инфекция, при которой необходимо восстановление или повышение иммунокомпетентности.

Наряду с коррекцией клеточного иммунитета в иммунофармакотерапии (онкология и трансплантология) активацию фагоцитарной системы организма осуществляют также преимущественно импортными препаратами рекомбинантного человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

В заключение следует отметить, что ограниченный ассортимент отечественных лекарственных форм вышеперечисленных рекомбинантных иммунокорректирующих средств создает предпосылки для разработки и внедрения в практическую медицину новых генно-инженерных препаратов, в том числе и коллективом кафедры биотехнологии НФаУ.

**ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ НОСІЯ
ДЛЯ МАЗІ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ ТА
АНТИМІКРОБНИМ КОМПОНЕНТОМ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН І ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ ТА ПАРОДОНТУ**

Синявська К.Б., Голейко М.В., Голейко Д.М.,
Авраменко М.О., Мазур І.А., Калинюк Т.Г.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів
НВО “Фарматрон” м. Запоріжжя

Незважаючи на успіхи сучасної пародонтології, проблема лікування запальних та запально-деструктивних захворювань пародонту залишається однією з актуальних.

Запальні захворювання пародонту – гінгівіт і пародонтит – являють собою серйозну медико-соціальну проблему. Її важливість визначається багатьма обставинами. Поширення цієї патології серед дорослого населення залишається на високому рівні і не має тенденції до зниження.

У лікуванні стоматологічних захворювань велике значення має лікарська форма та дія різних лікарських речовин: антисептиків, антибіотиків, анестетиків, протизапальних, антиоксидантів та інших. При лікуванні запальних захворювань пародонту потрібно тривалий час підтримувати концентрацію фармакотерапевтичних препаратів

власне в пародонті. Тому актуальним є застосування локальних лікарських засобів.

Роботи в галузі фармацевтичної хімії та технології лікарських форм створюють передумови для впровадження в практичну пародонтологію високоефективних, цілеспрямованих (із заданими властивостями) лікарських засобів, які б мали різнобічний вплив на складний патогенез хвороб пародонту.

Одним з перспективних об'єктів дослідження та розробки нових препаратів для лікування запальних захворювань пародонту є тіотріазолін. Досвід застосування цієї субстанції у медицині вказує на ефективність її використання при запальних процесах і робить актуальною проблему створення нового лікарського засобу на її основі.

Метою даного дослідження було опрацювання складу та технології лікарського засобу у формі мазі з тіотріазоліном та антимікробним компонентом, що має широкий спектр антимікробного, протизапального, ранозагоюючого ефектів для лікування та профілактики запальних захворювань пародонту.

Були досліджені різні мазеутворювачі: метилцелюлоза, карбопол та натрій карбоксиметилцелюлоза.

Для об'єктивної оцінки отриманих мазевих основ необхідно було вивчити їх структурно-механічні властивості, що оцінювали низкою реологічних параметрів: граничною напругою зсуву (межі

текучості), структурною в'язкістю, тиксотропністю.

Необхідність реологічних досліджень обумовлена тим, що структурно-механічні властивості, особливо – в'язкість, гранична напруга зрушення, коефіцієнт тиксотропного руйнування структури, є важливими чинникам, що визначають терапевтичні і споживчі властивості м'яких лікарських форм.

Результати реологічних досліджень свідчать, що системи на основі натрій карбоксиметилцелюлози є структурно неоднорідними і реологічно нестабільними. Жодна з досліджених систем при температурі шкіри не попадає в реологічний оптимум. Концентраційна залежність ефективної в'язкості мазей на основі метилцелюлози має складний характер. Композиція на основі натрій карбоксиметилцелюлози характеризується невисоким рівнем в'язкості.

Системи на основі метилцелюлози і карбополу відносяться до структурованих систем з псевдопластичним характером течії. Ступінь псевдопластичності (структурованості) мазей посилюється по мірі збільшення вмісту карбополу в системі. Досліджені основи відносяться до тиксотропно структурованих систем і характеризуються високою швидкістю відновлення порушеної структури при розвантаженні системи. Композиції на основі карбополу і метилцелюлози стійкіші до руйнування

структурної сітки мазі під дією напруги зсуву порівняно з композиціями на основі натрій карбоксиметилцелюлози.

Усі досліджені мазеві основи за типом реологічної кривої відносяться до структурованих систем з псевдопластичним характером течії. Ефективна в'язкість цих систем суттєво залежить від природи мазеутворювача. Найбільшу в'язкість мають композиції на основі метилцелюлози та карбополу, однак основа з метилцелюлозою порівняно з іншими основами з однаковим рівнем початкової в'язкості характеризується дещо більшою структурною стійкістю (меншим ступенем зміни в'язкості при збільшенні швидкості деформації).

Встановлення реологічних параметрів основ необхідне при виборі виробничого устаткування, яке буде використовуватися в технологічних процесах змішування, гомогенізації, диспергування.

Таким чином нами для подальшого дослідження як носій вибрано метилцелюлозу, завдяки її реологічним характеристикам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Данилевський М.Ф., Борисенко А.Б. Захворювання пародонта. – К.: Здоров'я, 2000. – 461 с.
2. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследований и производства мазей. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
3. Стец В.Р. Фармакологическое изучение новых производных азолов и азилов. // Автореферат диссертации доктора медицинских наук. – Запорожье, 1988.

4. Полимеры в фармации. // Под ред. Тенцовой А.И., Алюшина М.Т. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
5. Салій О.О. Розробка складу, технології та дослідження супозиторіїв і гелю метронідазол у поєднанні з мебе-тизолом для комплексної терапії вагінальних інфекцій: Дис... канд. фармацев. наук: 15.00.1 – Запоріжжя, 1992. – 134 с.
6. Farmacja stosowana / pod red. A. Fiebiga. – Warszawa, 1987. – 574 s.

ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ “МІРАДОНТ”

Федін Р.М., Мороз К.А., Гордзієвська Н.А.

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького М. Львів

Лікування запальних захворювань пародонту є однією з найактуальніших проблем стоматології, що зумовлює необхідність розширення арсеналу лікарських засобів патогенетично-спрямованої дії [1, 2], серед яких сьогодні усе ширше застосовують рідкі засоби профілактики і лікування [3].

Для лікування пародонтитів, стоматитів і гінгівітів серед інших препаратів використовують 0,01% водний розчин мірамістину [4], препарату із групи катіонних поверхнево-активних речовин, який проявляє виражену антибактеріальну активність, імуномодельючі і репаративні властивості за відсутності побічних ефектів [5, 6].

Зважаючи на широкий спектр дії мірамістину, нами було поставлено завдання розробити на його основі рідкий засіб для лікування і профілактики захворювань пародонту, перевагою якого є доступність для застосування хворими в домашніх умовах. Відповідний добір компонентів і їх кількісне співвідношення, мають забезпечити комплексну лікувально-профілактичну дію, що сприятиме ефективності та скороченню терміну лікування.

Окрім мірамістину, до складу запропонованого еліксиру “Мірадонт” введено настоянку нагідок, що забезпечує протизапальний, ранозагоювальний та капіляррозміцнюючий ефекти, гліцерин, поліетиленоксид-400, натрію лаурилсульфат, що надають стабільності та однорідності еліксиру, а наявність олії м’яти перцевої корегує його органолептичні властивості. Необхідну рідку консистенцію еліксиру надає відповідна кількість води очищеної та спирту етилового, що є консервантом.

Лікувально-профілактичний зубний еліксир “Мірадонт” (заявка на винахід № 20040402773 від 15.04.04) готували таким чином: розраховану кількість мірамістину розчиняли при перемішуванні у воді очищеній. Потім розчиняли натрію лаурилсульфат, додавали гліцерин, поліетиленоксид-400, спирт етиловий, настоянку нагідок, олію м’яти перцевої і збовтували протягом 3-5 хвилин. Після відстоювання еліксир фільтрували і фасували у флакони.

Для отриманого еліксиру проводили контроль якості відповідно до вимог ТУ 10-04-16-103-88. Зокрема контролювали зовнішній вигляд еліксиру, колір, запах, смак, вміст спирту етилового та величину рН середовища в процесі його зберігання протягом 12 місяців за температури 20°C.

Результати досліджень дали можливість запропонувати оптимальний склад і технологію зубного еліксиру “Мірадонт” для лікування та профілактики захворювань пародонту, який відповідає вимогам “Еліксирів зубних”.

Висновки

1. Обґрунтовано використання мірамістину та інших компонентів у складі зубного еліксиру “Мірадонт” для лікування та профілактики пародонтитів, стоматитів та гінгівітів.
2. Запропоновано оптимальний склад і технологію лікувально-профілактичного зубного еліксиру “Мірадонт” у відповідності до вимог нормативної документації “Еліксири зубні”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Цепов Л.М., Николаев А.И. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. – М.: МЕДпрессинформ, 2002. – 192 с.
2. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. – К.: Здоров’я, 2000. – 461 с.
3. Улитовский С.Б. Гигиена полости рта – первичная профилактика стоматологических заболеваний // Новое в стоматологии. – 1999. – № 7. – С. 3-10.

4. Иванова Ж.В. Эффективность использования мирамистина, иммобилизованного на полисорбе, в комплексном лечении заболеваний пародонта // Современная стоматология. – 2002. – №2. – С.45-47.
5. Свистов В.В. Мирамистин – отечественный антисептик широкого спектра действия // Воен.-мед. журнал. – 1998. – № 5. – С.57-59.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата мирамистин. Регистрационный номер: Р № 001926/01–2002 от 29.11.2002 г.

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Шевченко В.О., Рибачук Д.В.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків

Бісептол є комбінованим лікарським засобом, якій містить дві діючі речовини: сульфаніламідний препарат – сульфаметоксазол та похідне діамінопіримідину – триметоприм.

Комбінація цих двох інгредієнтів, кожний з яких має бактериостатичну дію, забезпечує значну бактерицидну активність у відношенні грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі у відношенні бактерій, стійких до сульфаніламідних препаратів.

Враховуючи фізико-хімічні властивості сульфаметоксазолу та триметоприму, на перших ета-

пах роботи нами встановлювалась розчинність і сумісність субстанцій, що входять до складу комбінованого препарату в ряді допоміжних речовин, які застосовуються у виробництві ін'єкційних лікарських форм.

Важливим фармацевтичним фактором, що впливає на якість препарату і таким чином на терапевтичну активність діючих речовин, є технологія приготування. Технологія виготовлення розчинів для ін'єкцій включає різні стадії, такі як розчинення інгредієнтів, з подальшою їх стабілізацією, вибір оптимальних умов фільтрації та ампулювання, вивчення впливу різних методів стерилізації на стабільність активних речовин у розчині, вибір умов проведення технологічного процесу виробництва і подальшого зберігання препарату.

Технологія одержання розчину сульфаметоксазолу заснована на утворенні його натрієвої солі внаслідок хімічного процесу при проведенні реакції нейтралізації сульфаметоксазолу з точно розрахованою кількістю натрію гідроксиду безпосередньо в реакторі приготування.

З метою одержання розчину триметоприму і, таким чином, виявлення оптимальної системи розчинників використовувалися одно- і багатоатомні спирти (спирт етиловий, пропіленгліколь, гліцерин). Добір розчинників вели в двох напрямках, змінюючи якісний і кількісний склад системи з обліком структури і фізико-хімічних властивостей

лікарської речовини. Унаслідок спостережень за стабільністю дослідних серій була обрана оптимальна система розчинників у визначеному співвідношенні.

Приготовлені розчини мали високі значення рН середовища (понад 11,5) і не зберігали стабільності при збереженні в ампулах різних марок скла. Були проведені дослідження зі зниження рН ін'єкційного розчину, для чого до складу лікарської форми додатково вводилися допоміжні речовини, що забезпечують досягнення значень рН середовища, що відповідають сфері максимальної стабільності препарату.

Для запобігання окислювання субстанцій, що входять до складу лікарської форми, у процесі зберігання розчину використовували ряд антиоксидантів, таких як трилон Б, натрію метабісульфіт, натрію сульфід та ін.

Також здійснено вибір оптимального режиму фільтрації й асортименту придатних до використання вітчизняних та імпортованих матеріалів, що фільтрують, з урахуванням взаємного впливу компонентів розчину, рН середовища до матеріалів фільтра.

Досліджено декілька термічних режимів стерилізації з різними параметрами тиску, температури і тривалості, а також спосіб фільтрації, що стерилізує. Придатність способів стерилізації контролювалася фізико-хімічними методами. Прове-

дені дослідження дозволили вибрати оптимальний режим стерилізації, що дозволяє одержати препарат, стабільний при зберіганні (термін, що спостерігається).

Таким чином, проведені дослідження представляють певний інтерес для подальших досліджень як з наукового так і практичного погляду.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛЕНОЧНЫХ ПРЕПАРАТАХ

Петровская Л.С., Анищенко А.А.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Рана – нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек. Обычно для защиты раны врачи используют марлевые бинты. Бинты впитывают излишки экссудата, прикрывают рану от загрязнения, обеспечивают стерильность. Но основным их недостатком является их свойство «намертво» присыхать к ране, затрудняя перевязку и оставляя шрамы после ее заживления. Если на мужском теле шрамы можно считать украшением, то шрамы на женском теле выглядят не эстетично.

Но последние данные по изучению процессов, происходящих в зоне раневого процесса, застав-

ляют пересмотреть отношение к давно известным перевязочным материалам или усовершенствованию новых форм – пленок.

Представление о пленках как о препаратах исключительно поверхностного действия, которые не влияют на физиологию глубоких слоев кожи, должно измениться в самом ближайшем времени. Это связано с исследованиями, которые пролили новый свет на течение раневого процесса. Так, после повреждения наша кожа полностью и в короткие сроки не восстанавливается, а образуется устойчивый коллоидный рубец (шрам). Необходимыми условиями репарации являются: свободное передвижение во влажной среде клеток и развитие опорного матрикса; образование организованных коллагеновых волокон под воздействием фермента коллагеназа, который выполняет свою функцию только во влажной среде; сохранение способности сигнальных молекул передавать информацию о правильном построении поврежденного участка.

Клетки передают информацию с помощью химических веществ, которые способны перемещаться только в водной среде. Поэтому заживление раны происходит быстрее, если вместо сухих бинтов на неё наложить влажную повязку. В сухой ране для репарации клетки должны углубиться под раневое ложе, а во влажной среде клетки постепенно наползают на повреждённый участок. Но не только влажная среда влияет на успешную ре-

парацию кожи. В ране должен находиться так называемый опорный матрикс, состоящий из агдезивных молекул. К молекулам, имеющим ярко выраженные агдезивные свойства, относятся: гиалуроновая кислота, ламинил, коллаген, фибронектин. Концентрация гиалуроновой кислоты в раневом экссудате значительно повышается в сравнении с ее содержанием на начальном этапе раневого процесса. Поэтому полученные данные изменили отношение к терапии раны, ее ведение от «сухого» к «мокрому».

В связи с выше указанным, существует необходимость создания препаратов, которые бы максимально могли создать условия для безшрамовой репарации кожи.

Перспективной субстанцией является гиалуроновая кислота (ГК), которая содержится в соединительной ткани в виде стабильного геля с водой и выступает в роли цементирующего агента, компонента опорного матрикса, участвует в процессах роста и регенерации тканей, обеспечивает проницаемость клеточных мембран.

Рана всегда сопровождается воспалением. Количество ГК в воспалительном очаге увеличивается и образуется вязкая, кислая среда. Накопление ГК в участках воспаления приводит к гидратации ткани, повышает сосудистую и тканевую проницаемость.

При введении даже малых концентраций (0,01-1%) ГК в раневое покрытие обеспечивается:

- ↖ **Иммунонейтральность**, благодаря неспособности развития воспалительной либо аллергической реакций;
- ↖ **Бактерицидный и противовирусный эффект** за счет образования ГК кислой среды;
- ↖ **Стимуляцию** восстановительных процессов за счет сокращения времени грануляции, и более быстрого лизиса некротизированных клеток;
- ↖ **Механическая** защита;
- ↖ **Достаточный газообмен** благодаря свойству полупроницаемости;
- ↖ **Легкость выведения из организма** путем разрушения ферментом гиалуронидазой;
- ↖ **Пролонгирующее действие**, за счет связывания с БАВ и образование вязкой, эластичной матрицы, из которой препарат медленно высвобождается.

В основу пленки нами были введены такие группы БАВ:

- ↖ Аминокислоты – в качестве строительного материала для базальной мембраны;
- ↖ Антибиотики – для предотвращения развития воспалительного процесса;
- ↖ Полисахариды Aloe vera– как стимулятор макрофагов, которые регулируют работу фибробластов и кератиноцитов;

- ◀ Витамин А – предотвращающий гиперкератоз; витамин Е – натуральный антиоксидант предотвращающий образование свободных радикалов.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КРЕМНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Кабачный Г.И., Дмитриевский Д.И.,
Кондратюк Н.А.

Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Коренной поворот во взглядах на роль кремния в жизненных процессах произошёл в последние годы, после того, как рядом американских биологов в опытах с крысами, цыплятами, ягнятами было доказано, что кремний необходим для нормального развития животных. Кремний-содержащая диета значительно стимулировала рост животных и способствовала устранению патологических изменений. На важную роль кремния указывает также присутствие его в генетическом аппарате животных – нуклеиновых кислотах.

В настоящее время установлено, что соединения кремния необходимы для нормального функционирования эпителиальных и соединительных тканей, которым они, в частности, придают проч-

ность, эластичность и непроницаемость. Соединения кремния, входящие в состав кровеносных сосудов, также препятствуют проникновению липидов в плазму и их отложению в стенках сосудов. Кремний способствует биосинтезу коллагена, образованию и кальцификации костной ткани.

Соединения кремния активно участвуют в процессах роста волос и ногтей человека, шерсти, рогов и копыт животных, а также перьев птиц.

Кремний играет определённую роль в организме человека и при его болезненных состояниях. Возникновение многих патологических процессов, в том числе рака, атеросклероза, туберкулёза, диабета, зоба, некоторых дерматитов, камней в мочевыводящих путях, связано с нарушением обмена в организме соединений кремния.

На защитную роль кремния при заболеваниях раком указывает тот факт, что в областях, богатых кремнием (и магнием), эти заболевания редки, тогда как в районах, изобилующих антагонистом кремния-кальцием (известковые почвы), они встречаются часто.

Роль кремния при раке обусловлена тем, что он является важнейшим минерализатором и стимулятором образования соединительной ткани, являющейся главнейшим защитным барьером организма против раковых клеток.

При туберкулёзе лёгочные ткани теряют в среднем 50% кремния, костные – свыше 40%. Иммуитет к туберкулёзу тесно связан с содержанием кремния в лёгких. На это указывает высокая концентрация данного элемента в лёгких человека и устойчивых к туберкулёзу животных.

При патологических процессах, сопряжённых с нарушением нормального минерального состава организма, содержание кремния изменяется в гораздо большей степени, чем других элементов.

Уменьшение количества кремния, поступающего в организм (человеку ежедневно требуется 20-30 мг потребляемого с водой, овощами, фруктами, мясом, молочными продуктами и т.д.), приводит к «силикозной анемии», наблюдаемой, в частности, при скрофулёзе, рахите, лимфатических заболеваниях и т.д. Это происходит при потреблении рафинированной пищи (белого хлеба, очищенных круп, лишённых кожуры овощей и т.д.

Одним из наиболее простых и наглядных диагностических признаков недостатка кремния в организме является ломкость ногтей.

В кровеносных сосудах кремний сосредоточен главным образом в эластине и в меньшей мере в коллагене. При атеросклерозе содержание кремния в соединительной ткани резко снижается. Это приводит к снижению эластичности стенок артерий за счёт исчезновения эластина, ответственно-

го за их упругость. Одновременно с этим возрастает проницаемость стенок, благодаря чему липиды проникают в плазму и откладываются внутри кровеносных сосудов. При этом в крови заметных изменений в содержании кремния не наблюдается. Аналогичные процессы происходят и при старении организма, поэтому атеросклероз особенно распространён среди лиц пожилого возраста. Содержание кремния также значительно падает в крови и поджелудочной железе, столь богатой этим элементом, при диабете. В связи с этим лечение многих форм данного заболевания путём введения кремнекислоты даёт положительный результат.

Снижение содержания кремния в коже считается фактором, способствующим образованию бородавок.

С нарушением обмена соединений кремния связаны кроме рассмотренных выше болезней и многие другие патологические процессы. В их число входят воспалительные процессы, гепатит, гипертония, гипотония, дизентерия, катаракта глаз, кожные болезни, злокачественное малокровие, некоторые болезни нервной системы, почечная недостаточность, хронический панкреатит, ревматизм, язва желудка и ряд других заболеваний.

Одним из перспективных представителей кремнийсодержащих полимеров является гидро-

гель метилкремниевой кислоты. Его изучение с целью создания лекарственных средств различной направленности действия является предметом наших дальнейших исследований.