МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

УКРАИНСКИЙ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

UKRAINIAN BIOPHARMACEUTICAL JOURNAL

Науковий журнал

№ 4(4) 2009

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

Харків • Фармітек • 2009

УДК 615.015:615.3:615.31

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИКИ:
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ПП «ФАРМІТЕК»

ВИДАВЕЦЬ:
ПП «ФАРМІТЕК»

Схвалено вченою радою НФаУ
(протокол від 26.11.2009, № 4)

Головний редактор
Малоштан Л.М., д.б.н., професор

Редакційна колегія:
Бондарь В.С., Березнякова А.І., Яковлєва Л.В. (*заступник головного редактора*), Безуглий В.М., Вороніна Л.М., Гладченко О.М., Ковальов В.М., Гризодуб А.І., Гриценко І.С. (*науковий консультант*), Дєдух Н.В., Деримедвідь Л.В., Дикий І.Л., Дроговоз С.М., Загайко А.Л. (*відповідальний секретар*), Залюбовська О.І., Зупанець І.А., Кисличенко В.С., Кравченко В.М., Маслова Н.Ф., Риженко І.М., Таран Т.Г., Самура Б.А., Сахарова Т.С., Стрельніков Л.С., Філімонова Н.І., Черних В.П. (*головний науковий консультант*), Хворост О.П., Тихонов О.І., Тихонова С.О., Ярних Т.Г., Рубан О.А., Гладух Є.В.

Редакційна рада:
Гризодуб О.І., Гольцев А.М., Головенко М.Я. (Одеса), Германюк Т.А. (Вінниця), Дев'яткіна Т.О. (Полтава), Краснопольський Ю.М., Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ), Мікулінський Ю.Ю., Петренко О.Ю., Сеннікова І.Г., Субота Н.П., Чайковський Ю.Б. (Київ), Чекман І.С. (Київ), Корольченко Л. В. (Москва), Сернов Л.М. (Москва)

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №13904-2877Р від 14.04.2008
Тираж 1500 пр. Зам. № 243 від 14.12.09 р.

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА АДРЕСА ВИДАВЦЯ:
61166, м. Харків, пр. Леніна, 40, а/с 4163
Тел./факс. 8(057)717-89-00

Віддруковано ТОВ «НТМТ»
АДРЕСА:
61072, м. Харків, пр. Леніна, 58
Свідоцтво суб'єкта друкарської справи
ДК № 1748 від 15.04.04 р.

© НФаУ, ПП «Фармітек», 2009
© «Український біофармацевтичний журнал», 2009
© «НТМТ», 2009

Біофармацевтичні дослідження

Рецензенти рубрики:

Рубан О. А.,
д. фарм. н.

Ярних Т. Г.,
д. фарм. н., професор

Гладух Є. В.,
д. фарм. н., професор

Чуєшов В. І.,
д. фарм. н., професор

УДК 615.4

З. О. Гіхер[1], А. В. Єгорова[1], Г. В. Анельчик[1], М. Я. Головенко[2], І. Ю. Борисюк[2]

[1]*ВАТ ІнтерХім, м. Одеса*

[2]*Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, м. Одеса*

ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» В ДОСЛІДЖЕННЯХ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРЕПАРАТУ-ГЕНЕРИКА «ІНТАГРА ІС»

Проведено дослідження профілей розчинення двох серій препарату «Інтагра ІС» (виробник — ВАТ «Інтерхім) з оригінальним патентованим лікарським засобом «Віагра» (виробник — фірма «Pfizer PGM», Франція). Отримані результати підтверджують ідентичність профілів розчинення даних препаратів з урахуванням значень коефіцієнтів подібності f_2 вивчених серій. Визначення проникнення силденафілу крізь ізольовані сегменти кишечника щурів дало можливість розрахувати величину P_{eff}, що становить $0{,}86 \pm 0{,}2 \cdot 10^{-6}$ см/с та відповідає ≈ 42% біодоступності.

Незважаючи на те, що препарат «Інтагра ІС» має такі ж профілі розчинення, як і препарат «Віагра», він не може бути зареєстрований як генерик-біовейвер, так як за показниками розчинення та проникнення він відноситься до четвертого класу біофармацевтичної класифікаційної системи.

Ключові слова: препарат «Інтагра ІС»; препарат «Віагра»; профілі розчинення; біодоступність; біофармацевтична класифікаційна система

В останній час згідно з рішенням Державного фармакологічного центру МОЗ України є можливість замінити вивчення біоеквівалентності препаратів-генериків in vivo на порівняльні дослідження in vitro. В цьому випадку останні повинні мати тверду дозовану форму системної дії і містити таку же діючу речовину і в тій же дозі, що і референтний препарат [4, 8]. При цьому деякі допоміжні речовини можуть відрізнятися за умови, що вони не впливають на безпечність та/або ефективність лікарського засобу.

Головна мета нашого дослідження полягала у визначенні та порівнянні профілей розчинення відтвореного препарату «Інтагра ІС» з оригінальним патентованим лікарським засобом «Віагра», що вміщують силденафіл як фармацевтично активний інгредієнт. При цьому ми враховуємо, що швидкість розчинення в умовах випробовування in vitro залежить від низки чинників, але при інших умовах пріоритет належить природі середовища розчинення [1].

Виходячи з того, що тест «Розчинення» використовується як доповнення до тесту «Проникнення», що характеризує біодоступність препаратів, у біофармацевтичній класифікаційній системі (БКС) нами наведені результати дослідження, виконані на ізольованих сегментах тонкої кишки білих щурів.

© *З. О. Гіхер, А. В. Єгорова, Г. В. Анельчик, М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, 2009*

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єкти дослідження

Таблетки «Віагра» по 0,1 г покриті оболонкою (виробник — фірма «Pfizer PGM», Франція) і таблетки препарату «Інтагра ІС» по 0,1 г, покриті оболонкою (виробник — фірма ВАТ «ІнтерХім») та «Силденафіл уцитрат», порошок (субстанція) ВАНД 05-168-03.2 виробництва фірми «Shilpa Medicare Limited», Індія.

Методика проведення тесту

Для проведення тесту «Розчинення» використовували прилад з лопаттю-мішалкою виробництва фірми «Erweka», Німеччина типу DT 706 HH. Об'єм середовища розчинення — 900 мл, температура — (37,0±0,5) °С. Швидкість обертання лопаті — 50 об/хв. Час розчинення — 45 хв. У якості середовищ для розчинення використовували: 1) 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; 2) ацетатний буферний розчин pH 4,5 (USP 24); 3) фосфатний буферний розчин pH 6,8 (USP 24).

Для виконання тесту «Розчинення» брали по 12 таблеток кожного препарату. У циліндричний посуд, що містить 900 мл середовища для розчинення, поміщали 1 таблетку випробовуваного препарату. Відбір проб здійснювали

через 5, 15, 25, 35 та 45 хвилин досліду. Проби (5,0 мл) поміщали в мірну колбу об'ємом 25,0 мл і доводили до мітки тим же розчинником. Отриманий розчин фільтрували через мембранний фільтр (0,20 мкм; Minisart RC 15, «Sartorius», Німеччина), відкидаючи першу порцію фільтрату [2, 3].

Кількісний аналіз

У роботі використовували спектрофотометр UV-2401PC (Shimadzu); спектральний діапазон вимірювань складав від 190 нм до 900 нм; точність — ± 0,003 А (поглинання); відтворюваність — ± 0,001 А; pH-метр-мілівольтметр pH-121 (діапазон вимірювань pH від –1 до +14; основна абсолютна похибка вимірювань ± 5 мВ).

Кількісний вміст силденафілу в тесті «Розчинення» визначали спектрофотометричним методом стандарту при довжині хвилі (292±2) нм в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та у буферних розчинах. У якості розчину порівняння використовували відповідний розчинник. Для кожного дослідження готували розчин стандартного зразка (РСЗ). При проведенні попередніх досліджень було встановлено відсутність впливу компонентів «плацебо» на спектр поглинання силденафілу цитрату.

Кількість силденафілу, який перейшов у розчин з таблетки в кожній точці пробовідбору у відсотках (X_n), розраховували за формулою:

$$X_n = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot 25 \cdot 0,5 \cdot \quad \cdot 100 \cdot 474,6}{A_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 5 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 666,7} =$$

$$= \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot P \cdot 189,84}{A_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 100 \cdot 666,7},$$

де: n — порядковий номер пробовідбору;

A_0 — оптична густина РСЗ силденафілу цитрату;

A_1 — оптична густина розчину, що досліджується;

m_0 — наважка РСЗ силденафілу цитрату, г;

a — вміст силденафілу в одній таблетці — 0,100 г;

P — чистота силденафілу цитрату в стандартному зразку силденафілу цитрату, %;

V_n — об'єм розчинника в n точці пробовідбору, мл;

b_n — зменшення кількості речовини в умовах відбору проб розраховували за формулою:

$$b_n = \frac{a \cdot X_{n-1} \cdot d \cdot 0,01}{V_{n-1}},$$

де d — об'єм аліквоти в мл, у даному випадку –5,0 мл.

Умови виконання досліджень представлені в табл. 1.

Таким чином, при розрахунку кількості силденафілу в кожній точці часового терміну врахо-

Таблиця 1

УМОВИ ТА ПРОЦЕДУРА РОЗРАХУНКІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ СИЛДЕНАФІЛУ

Час відбору проб, хв	Об'єм розчинника V_n, мл	b_n
5	900	$b_1 = 0$
10	895	$b_2 = \frac{0,1 \cdot X_1 \cdot 5 \cdot 0,01}{900} = \frac{0,005 \cdot X_1}{900}$
15	890	$b_3 = \frac{0,1 \cdot X_2 \cdot 5 \cdot 0,01}{895} = \frac{0,005 \cdot X_2}{895}$
25	885	$b_4 = \frac{0,1 \cdot X_3 \cdot 5 \cdot 0,01}{890} = \frac{0,005 \cdot X_3}{890}$
35	880	$b_5 = \frac{0,1 \cdot X_4 \cdot 5 \cdot 0,01}{885} = \frac{0,005 \cdot X_4}{885}$
45	875	$b_6 = \frac{0,1 \cdot X_5 \cdot 5 \cdot 0,01}{880} = \frac{0,005 \cdot X_5}{880}$

вано зменшення об'єму розчину та втрати речовини при відборі проби.

Значення відносної похибки середнього результату ε у відсотках розраховували за формулою:

$$\varepsilon = \frac{\Delta\overline{X}}{\overline{X}} \cdot 100,$$

де: $\Delta\overline{X}$ — абсолютна похибка середнього результату;

$\overline{X}$ — середнє значення результату з 12 паралельних вимірів.

Проникнення силденафілу крізь біологічні мембрани (ентероцити) визначали на органотипових моделях [7], ізольованих сегментах кишечника (ІСК). Розраховували ефективне проникнення сполуки (P_{eff}) у відповідності з рівнянням:

$$P_{eff} = \frac{(C_{in} - C_{out}) \cdot Q_{in}}{C_{out} \cdot 2\pi RL},$$

де: C_{in} та Q_{in} — концентрація та кількість речовини на вході ІСК;

C_{out} — концентрація на виході;

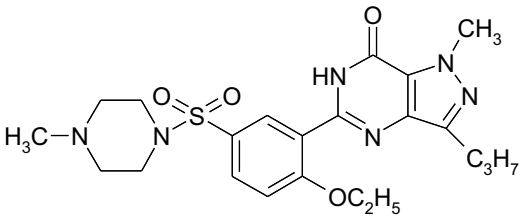
R — радіус;

L — довжина ІСК. Ми враховували наступні показники ІСК: L — 5 см, R — 0,5 см, площа поверхні — 7,85 см^2, об'єм у середині ІСК — 1 мл, поза ними— 4 мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

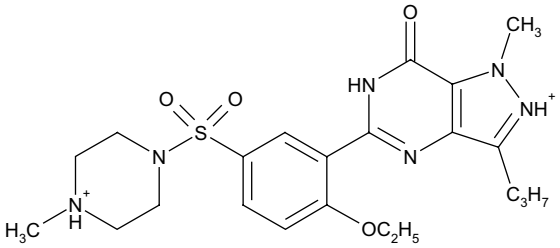
Застосування тесту «Розчинення» для оцінки біоеквівалентності замість досліджень in vivo можливе лише для таблеток, що містять швидкорозчинні лікарські речовини [3]. Тому попередньо нами було проведено встановлення рівноважної розчинності активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) в трьох буферних розчинах у діапазоні pH 1,2-6,8 (рекомендовані значення pH 1,2; 4,5 та 6,8) при температурі (37 ± 1) °С.

АФІ у таблетках препарату «Інтагра ІС» (виробник — ВАТ «ІнтерХім») міститься силденафілу цитрат (1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1Н-піразоло [4,3-d]піримідин-5-іл) — 4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазину цитрат):

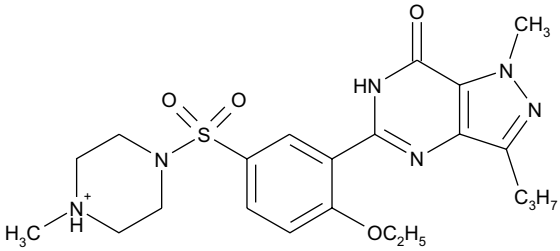


* $C_6H_8O_7$

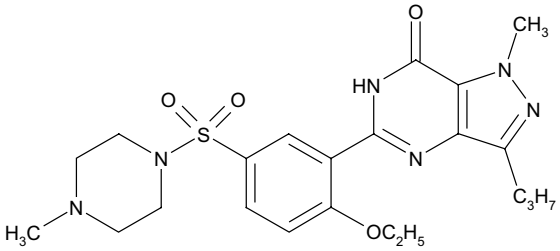
Наявність аміногруп обумовлює здатність молекули протонуватись та утворювати солі з сильними кислотами (HCl, H_2SO_4 і т.п.). Тому молекула силденафілу може існувати в чотирьох протолітичних формах:



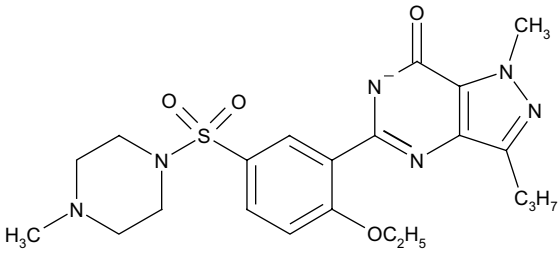
Форма $\left[BH_3^{2+}\right]$



Форма $\left[BH_2^{+}\right]$



Форма $\left[BH\right]$



Форма $\left[B^{-}\right]$

З метою доведення еквівалентності препаратів «Інтагра ІС» та «Віагра» нами була використана процедура порівняльних досліджень in vitro, що ґрунтується на теорії, яка отримала назву «біофармацевтична класифікаційна система». В ній діючі сполуки розділені на ті, що мають високу або низьку біофармацевтичну розчинність та високий або низький ступінь проникнення крізь біологічні мембрани. Останній показник свідчить про відповідну біодоступність препарату. Існує, принай-

Таблиця 2

РОЗЧИННІСТЬ СИЛДЕНАФІЛУ ЦИТРАТУ В РІЗНИХ БУФЕРНИХ РОЗЧИНАХ

Буферний розчин	Розчинність силденафілу цитрату	
	%	мг/мл
0,1 М Хлористоводнева кислота (pH = 1,2)	99,88	0,040
Ацетатний буферний розчин (***USP 24***) (pH = 4,5)	98,15	0,039
Фосфатний буферний розчин (***USP 24***) (pH = 6,8)	11,72	0,005

мні, три випадки стосовно розчинності діючої речовини препарату. 1. Лікарський засіб вважається дуже швидкорозчинним, якщо не менше 85 % від вказаного у маркуванні активного інгредієнту переходить у розчин за 15 хв при використанні приладу з лопаттю (50 або 75 об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ (pH 1,2; 4,5; 6,8) об'ємом 900 мл або менше. 2. Лікарський засіб є швидкорозчинним, якщо не менше 85 % переходить у розчин за 30 хв в умовах, зазначених у позиції 1. 3. Всі інші препарати відносяться до категорії з повільним розчиненням.

Отримані експериментальні дані розчинення силденафілу цитрату в різних буферних розчинах представлені у табл. 2.

Як видно з табл. 2, субстанція препарату має високу розчинність у буферних розчинах з pH 1,2 і 4,5 і низьку — в буферному розчині з pH 6,8. Звідси видно, що в середовищі шлункового соку (який має pH від 1 до 4) третинний аліфатичний атом азоту буде знаходитися в іонізованому стані, що обумовить високу розчинність сполуки [1]. В той же час у кишечнику, де pH середовища має значно більші значення, всмоктування препарату буде обмежене.

Отже, отримані результати свідчать про те, що діюча речовина (силденафіл) препарату «Інтагра IC» не відноситься до речовин, зазначених у позиціях 1 та 2.

Враховуючи той факт, що біодоступність більшості лікарських форм силденафілу складає 41 % (25–63 %), препарат необхідно віднести до четвертого класу БКС (низька розчинність, низький ступінь проникнення).

Проведення порівняльних досліджень in vitro для генеричних лікарських засобів у твердій дозованій формі для орального застосування залежно від класу діючої речовини має деякі особливості [8]. Для препаратів, що відносяться до 1–3 класів БКС, як генерик, так і референтний аналог повинні мати ідентичні профілі розчинення, які розраховуються за допомогою фактора подібності (f_2) при трьох значеннях pH.

На рис. 1 представлені профілі вивільнення силденафілу цитрату з таблеток «Віагра» (виробник — фірма «Pfizer PGM», Франція) та двох серій таблеток препарату «Інтагра IC» (виробник — ВАТ «ІнтерХім») у «стандартних» умовах у середовищі розчинення (0,1 М розчин хлористоводневої кислоти).

Як видно з рис. 1, силденафілу цитрат досить швидко переходить у розчин, вже через 5 хв досліду вивільняється 69,6 % з таблеток «Віагра» та 78 % і 75,34 % з двох серій таблеток препарату «Інтагра IC» (020709 і 080709 відповідно), а через 35 хв досліду практично вивільняється вся доза АФІ.

Статистично достовірних різниць між кривими не відмічено, що свідчить про ідентичність препаратів у даних умовах, а загальні вимоги «не менше 70 % за 45 хвилин», очевидно, будуть завжди виконуватись [4].

В інших середовищах (рис. 2, 3) також не відмічено статистично достовірних відмінностей

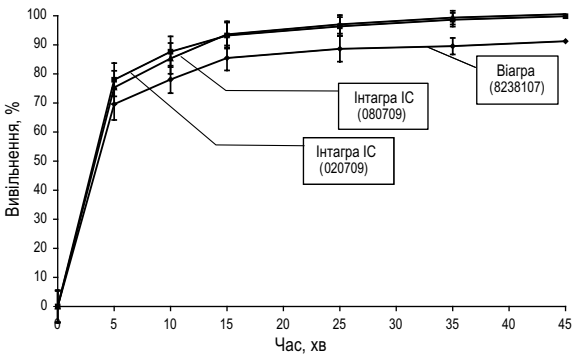


Рис. 1. *Профілі розчинення трьох досліджуваних серій препаратів при розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти.*

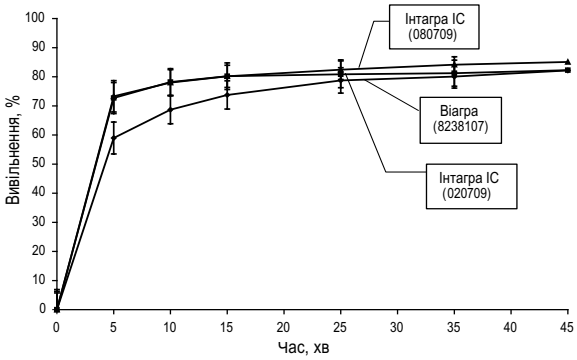


Рис. 2. *Профілі розчинення трьох досліджуваних серій препаратів в ацетатному буферному розчині з pH 4,5.*

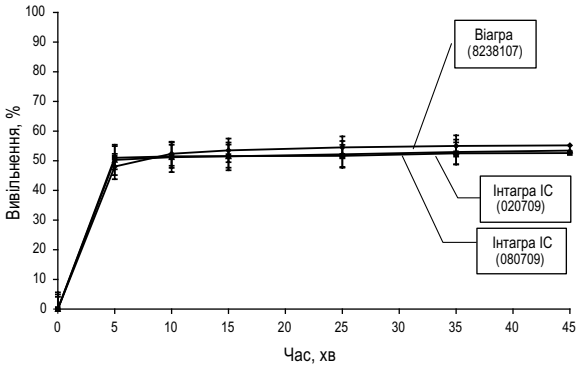


Рис. 3. Профілі розчинення трьох досліджуваних серій препаратів у фосфатному буферному розчині з pH 6,8.

між препаратом порівняння та двома серіями таблеток препарату «Інтагра ІС». Окрім того, в даних умовах спостерігається недостатньо високе розчинення. Слід відмітити, що показники вивільнення силденафілу цитрату з двох серій препарату «Інтагра ІС» значно вище, ніж з таблеток «Віагра». Це обумовлено включенням до складу препарату «Інтагра ІС» допоміжних речовин, що покращують розчинність субстанції.

Оцінку подібності кривих профілів розчинення проводили, виходячи з коефіцієнту подібності f_2, який розраховується за формулою [8]. Значення розрахованих коефіцієнтів подібності f_2 наведені в табл. 3.

Результати дослідження профілів розчинення підтверджують ідентичність профілів розчинення препарату «Віагра» (виробник — фірма «Pfizer PGM», Франція) серії 8238107 і препарату «Інтагра ІС» (виробник — ВАТ «ІнтерХім») серій 020709 та 080709. Значення коефіцієнтів подібності f_2, вказані в табл. 3, підтверджують подібність профілів розчинення ($50 < f_2 < 100$) вивчених серій.

Визначення ступеня проникнення силденафілу крізь біомембрани було проведено на ІСК. Необхідно відзначити, що препарати тонкої кишки, поряд з культурою клітин Caco-2, знайшли широке розповсюдження у біофармації для з'ясування механізмів всмоктування ліків та підтвердження їх еквівалентності у твердих дозованих формах системної дії. Розрахована величина P_{eff} становила $0{,}86 \pm 0{,}2 \cdot 10^{-6}$ см/с, що відповідає по цьому показнику ≈ 42 % біодоступності in vivo [5, 6].

Таблиця 3

КОЕФІЦІЄНТИ ПОДІБНОСТІ

Середовище для розчинення	f_2	
	0020709	080709
0,1 М Розчин хлористоводневої кислоти	53,28	54,09
Ацетатний буферний розчин pH 4,5	55,53	55,04
Фосфатний буферний розчин pH 6,8	79,31	82,85

Відсутність стандартних біомаркерів для зазначеної моделі змусило нас провести валідацію за допомогою близької по структурі сполуки — ацикловіру. Її розчинність складала 1,62 мг/мл (у воді); log*P* — 0,94; P_{eff} — $1{,}08 \cdot 10^{-6}$ см/с; $\log P_{app}$ — (–6,15); біодоступність — 10–20 % [5]. Для силденафілу ці показники є наступними: розчинність — 3,5 мг/мл; logP — 1,9; pK — 10,67; біодоступність — 15–54 % [5, 6].

Незважаючи на те, що «Інтагра ІС» має такі ж профілі розчинення, розраховані за допомогою фактора подібності, як і «Віагра», вона не може бути зареєстрована як генерик-біовейвер, так як за показниками розчинення та проникнення силденафіл відноситься до четвертого класу БКС.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. ГОСТ 8.010-99 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Доп. 2 .– Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
4. Чумак В.Т., Баула О.П., Соловйов А.І. та ін. Проведення порівняльних досліджень in vitro для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії: метод. рекоменд. — К., 2007. — 42 с.
5. DrugBank http://www.drugbank.ca/drugs/
6. PubChem substance http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
7. Ruan L., Chen S., Yu B. et al. Prediction of human absorption of natural compounds by non-everted rat intestinal sac model // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – Vol.41. – P. 605-610.
8. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system. — U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — August 2000.

УДК 615.4

З. А. Гихер, А. В. Егорова, А. В. Анельчик, Н. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТА-ГЕНЕРИКА «ИНТАГРА ИС»

Проведено исследование профилей растворения двух серий препарата «Интагра ІС» (производитель — ВАТ «Интерхим») с оригинальным патентованным лекарственным средством «Виагра» (производитель — фирма «Pfizer PGM», Франция). Полученные результаты подтверждают идентичность профилей растворения данных препаратов с учетом значений коэффициентов сходства f_2 изученных серий. Определение проникновения силденафила сквозь изолированные сегменты кишечника крыс дало возможность рассчитать величину P_{eff}, что составляет $0{,}86 \pm 0{,}2 \cdot 10^{-6}$ см/с и соответствует ≈ 42 % биодоступности.

Несмотря на то, что препарат «Интагра ИС» имеет такие же профили растворения, как и препарат «Виагра», он не может быть зарегистрирован как генерик-биовейвер, так как по показателям растворения и проникновения он относится к четвертому классу биофармацевтической классификационной системы.

Ключевые слова: препарат «Интагра ІС»; препарат «Виагра»; профили растворения; биодоступность; биофармацевтическая классификационная система

UDC 615.4

Z. O. Gikher, A. V. Yegorova, G. V. Anelchik, M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisyuk

THE «DISSOLUTION» TEST USE IN GENERIC DRUG INTAGRA IC EQUIVALENCE STUDY

The studying of two «dissolution» profiles for Intagra IC (producer — OAO Interchim) and original patented drug Viagra (producer — Pfizer PGM, France). The obtained data confirm their dissolution profiles identify with the note to similarity coefficients f_2 for series. The studying of sildenafil penetration through isolated intestine segments of rats made it possible to calculate the value of P_{eff} (0,86±0,2·10-6 sм/s), that corresponds to 42 % bioavailability.

Despite the fact that Intagra IC has similar dissolution profiles, as well as Viagra, she can not be registered as a generic-biowaiver as indicator of dissolution and penetration to the fourth class of biopharmaceutical classification system.

Key words: Intagra IC; Viagra; dissolution profiles; bioavailability; biopharmaceutical classification system

Адреса для листування:
65111, м. Одеса, вул. Дніпропетровська дорога, 83, кв. 5

Надійшла до редакції: 01.11.09

УДК 615.454.1: 542.64: 543.42.062

В. В. Ковальов, В. О. Грудько, В. І. Чуєшов
Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ТВІНУ-80 НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ЕКСТРАКТУ ХЛОРОФІЛІПТУ ГУСТОГО З МАЗІ НА ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ

На прикладі твіну-80 експериментально доведено значний вплив поверхнево-активних речовин на кінетику вивільнення екстракту хлорофіліпту густого з мазі на гідрофільній основі, для чого розроблено методику спектрофотометричного визначення його концентрації у розчинах.

Ключові слова: мазь; екстракт хлорофіліпту густий; біодоступність; діаліз; кінетика вивільнення; спектрофотометрія

ВСТУП

Лікувальний ефект мазей залежить від їх фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей, які безпосередньо впливають на швидкість і повноту вивільнення лікарських речовин. Правильний підбір допоміжних речовин з урахуванням їх фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей, а також раціональне поєднання з діючими речовинами дозволяють створювати лікарські засоби з необхідними лікувальними властивостями [1, 2, 5, 8, 9].

Критерієм оцінки ступеня впливу окремого або декількох фармацевтичних факторів на ефективність лікарського засобу є біологічна доступність препарату. Застосування методу рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану дозволяє робити висновки про біодоступність лікарської речовини на основі її кількості, що вивільнилася з лікарської форми. Цей метод може бути застосований для вибору оптимального складу діючих та допоміжних речовин, а також у випадку зміни складу чи технології приготування лікарської форми [2, 4, 6, 9].

З метою створення нової мазі для лікування ранового процесу та підвищення біодоступності діючих речовин, що входять до її складу, були проведені дослідження з вивчення впливу поверхнево-активних речовин на прикладі твіну-80 на ступінь вивільнення екстракту хлорофіліпту густого та розроблено спектрофотометричну методику визначення його концентрації в розчинах.

© *В. В. Ковальов, В. О. Грудько, В. І. Чуєшов, 2009*

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивільнення діючої речовини з мазей визначали за ступенем її дифузії в буферний розчин крізь напівпроникну мембрану. Для цього використовували діалізаційну камеру, що складається з зовнішнього та внутрішнього циліндрів. До нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізаційної камери герметично прикріплювали напівпроникну мембрану. Наважку дослідного зразка (5,0 г) рівномірно наносили на поверхню мембрани, площа якої при діаметрі 50 мм складає 1963 мм^2. Внутрішній циліндр з дослідним зразком вміщували в діалізаційну камеру, яка містить 50±0,5 мл фосфатного буферного розчину. Відбір проб (5мл) проводили за допомогою піпетки через кожні 60 хвилин. Після відбору проби об'єм буферного розчину в діалізаційній камері доводили до 50 мл. Під час досліду зразки витримували в термостаті ТС-80-М-2 при температурі 34±1°С, що відповідає температурі шкіри людини. Тривалість дослідження складала 6 годин. Середовищем для діалізу було обрано фосфатний буферний розчин з pH 5,6, за допомогою якого моделювали умови I фази ранового процесу.

Одним з найбільш розповсюджених методів ідентифікації і кількісного визначення лікарських речовин є адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях спектра. Вивчення спектрів поглинання та розробка спектрофотометричної методики визначення концентрації розчинів екстракту хлорофіліпту густого проводили відповідно до вимог ДФУ 2.2.25 [3].

Оптичну густину одержаних зразків діалізату визначали на спектрофотометрі СФ-46 в кю-

веті з товщиною шару 1 см при довжині хвилі 270 нм. При необхідності відібрані проби розводили фосфатним буферним розчином з pH 5,6 до одержання розчину з оптимальним значенням оптичної густини, що знаходиться в межах підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера. Як контрольний розчин використовували фосфатний буферний розчин з pH 5,6. Концентрацію одержаних у результаті діалізу розчинів розраховували, використовуючи дані оптичної густини стандартних розчинів, одержаних при побудові градуювального графіка [3].

Вивчення меж підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера показало, що кількісне визначення екстракту хлорофіліпту густого методом спектрофотометрії в середовищі буферного розчину з pH 5,6 може бути проведено в межах концентрацій від 0,4·10-5 до 2,0·10-5 г/мл. Питомий показник поглинання при цьому складає 209,3±0,9.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вивчення можливості розробки методу кількісного визначення концентрації розчинів хлорофіліпту нами були проведені дослідження його адсорбційного спектра. Оскільки екстракт хлорофіліпту густого практично нерозчинний у воді, спочатку вивчали його спиртові розчини (рис. 1) [7].

У спектрі спиртового розчину екстракту хлорофіліпту густого (рис. 1) виявлено 3 максимуми поглинання. Найбільш інтенсивний максимум поглинання розміщений при довжині хвилі 278–280 нм. Можна зробити припущення, що він відповідає електронним переходам у гетероароматичних пірольних циклах. Другий максимум поглинання розміщений при 390 нм. У цій зоні поглинають речовини, забарвлені у відтінки жовтого кольору. За даними літературних джерел, для більшості хлорофілів характерна наявність λ_{max} 400–430 (так звана смуга Соре), але в нашому випадку можна зробити припущення, що це можуть бути і каротиноїди, які містяться в тилакоїдних мембранах разом з хлорофілами. Третій пік з максимумом поглинання при 652 нм, напевно, відповідає поглинанню супряженої системи порфіринових циклів, яка бере участь у переносі електронів під час фотосинтезу [7].

Таким чином, найбільшу чутливість забезпечить проведення аналізу за максимумом широкої, високоінтенсивної смуги поглинання спиртового розчину екстракту хлорофіліпту густого приλ_{max} 278–280 нм.

Відомо, що положення максимуму поглинання і його інтенсивність значною мірою залежать від розчинника і pH середовища. Виходячи з цього, нами був досліджений адсорбційний

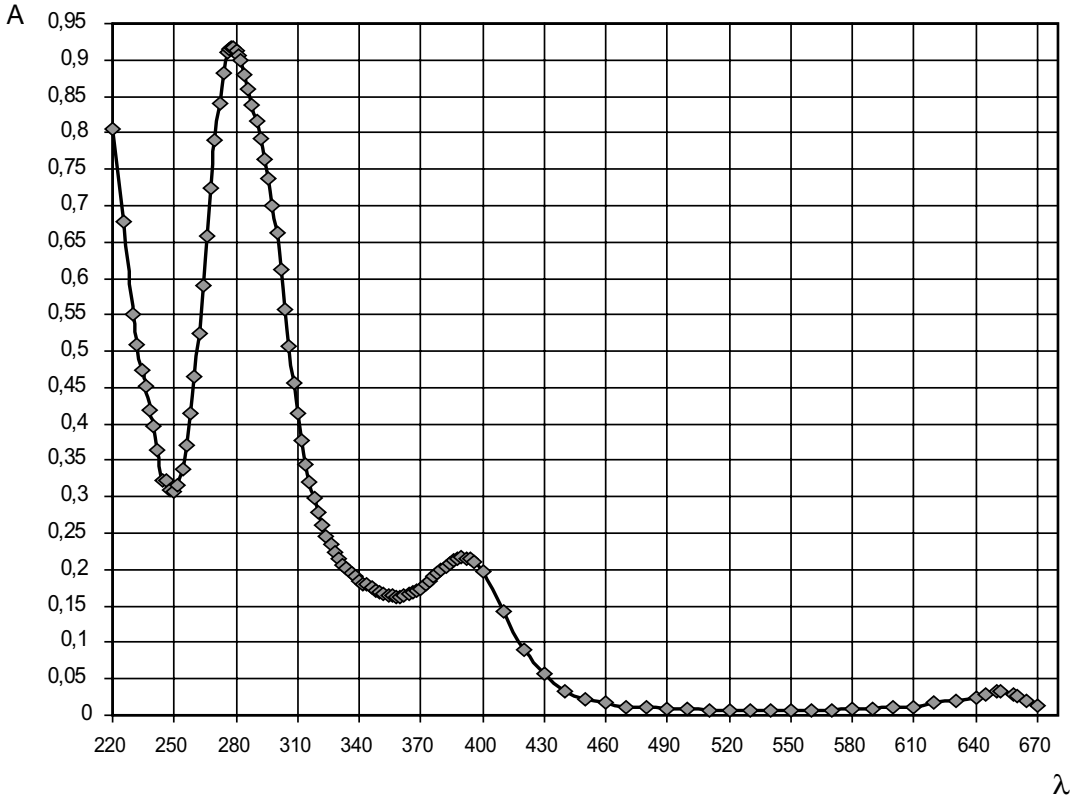


Рис. 1. *Адсорбційний спектр спиртового розчину екстракту хлорофіліпту густого.*

спектр діалізату, одержаного через 6 годин діалізу зразка мазі на ПЕО-основі у фосфатний буферний розчин з pH 5,6. Аналіз одержаного спектра (рис. 2) показує, що дійсно в середовищі фосфатного буферного розчину з pH 5,6 у порівнянні зі спектром поглинання спиртового розчину екстракту хлорофіліпту густого відбувається гіпсохромне зміщення смуги поглинання з 278–280 нм до 270–272 нм.

Інтенсивність одержаного поглинання невелика, що ще раз підтверджує правильність вибору аналітичної смуги поглинання, оскільки низький вміст екстракту хлорофіліпту густого в діалізаті робить неможливим визначення по більш специфічному, але низько інтенсивному максимуму при 652 нм.

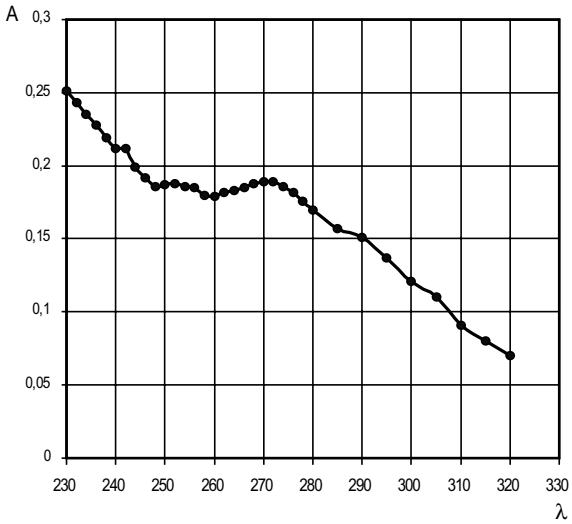


Рис. 2. *Адсорбційний спектр діалізату досліджуваного зразка мазі на ПЕО-основі через 6 годин експерименту.*

Вивчення меж підпорядкування світлопоглинання закону Бугера-Ламберта-Бера показало, що кількісне визначення екстракту хлорофіліпту густого методом спектрофотометрії в середовищі буферного розчину з pH 5,6 може бути проведено при концентраціях від $0{,}4 \cdot 10^{-5}$ до $2{,}0 \cdot 10^{-5}$ г/мл. Питомий коефіцієнт поглинання при цьому складає 209,3±0,9.

Вивільнення екстракту хлорофіліпту густого вивчали методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану. Для проведення досліджень були приготовлені модельні зразки мазей на поліетиленоксидній основі з вмістом ПЕО-400 та ПЕО-1500 6:4. Як відомо з джерел літератури, ПАР здатні впливати на біодоступність більшості діючих речовин. Саме тому нами було проведено дослідження впливу твіну-80 на ступінь вивільнення екстракту хлорофіліпту густого [2, 4, 6, 8].

Результати, одержані в процесі вивчення біодоступності лікарської речовини методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану, не є абсолютними і мають відносне значення при порівнянні даних, одержаних у процесі дослідження двох або декількох зразків. У той же час при стандартизації умов експерименту одержані дані дозволяють оцінити відносну біодоступність діючих речовин і провести порівняльну характеристику досліджуваних препаратів.

Виходячи з цього, нами були виготовлені дослідні зразки мазі з екстрактом хлорофіліпту густого в концентрації 1 % на ПЕО основі 6 : 4 (зразок № 1) та зразки з додаванням твіну-80 в концентрації 0,5 % (зразок № 2), 0,75 % (зразок № 3), 1,0 % (зразок № 4), 1,25 % (зразок № 5), 1,5 % (зразок № 6). Результати проведених досліджень наведені на рис 3.

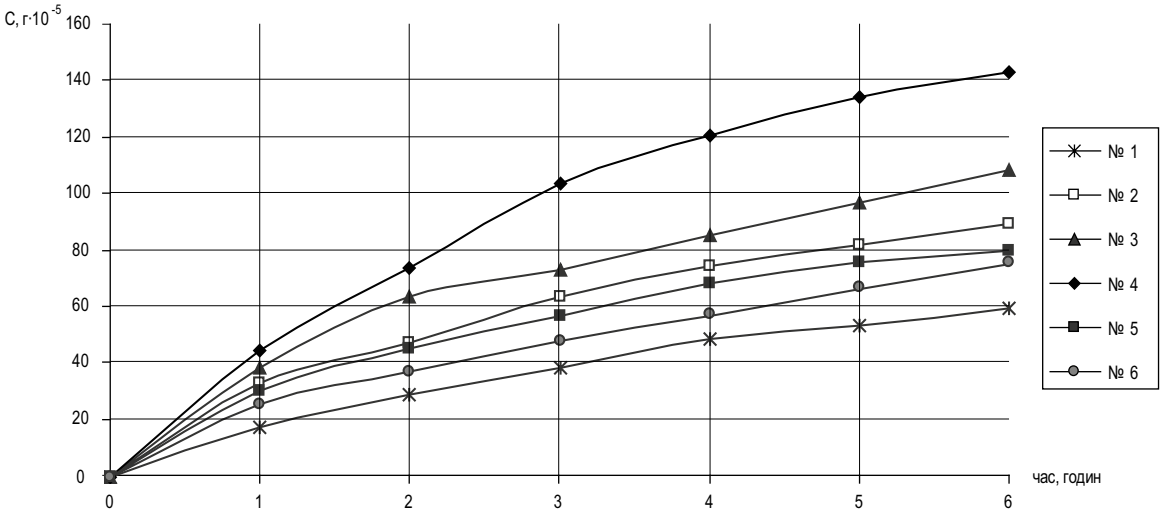


Рис. 3. Динаміка вивільнення екстракту хлорофіліпту густого з дослідних зразків мазей n=6, P=95%.

Як видно з даних, наведених на рис. 3, концентрація твіну-80 значно впливає на ступінь вивільнення екстракту хлорофіліпту густого. Найбільша кількість хлорофіліпту на шосту годину досліду спостерігається в діалізаті зразка № 4, що містить 1 % твіну-80 ($143{,}3 \cdot 10^{-5}$ г). Підвищення вмісту твіну-80 до 1,25 % і 1,5 % навпаки призводить до зниження концентрації екстракту хлорофіліпту густого в діалізаті. Подібний ефект можна пояснити тим, що спочатку ліпофільний ланцюг аліфатичних спиртів твіну за механізмом гідрофобної взаємодії зв'язується з ліпофільною частиною молекул хлорофілів, завдяки чому підвищує їх гідрофільність і розчинність у буферному розчині. Подальше збільшення вмісту твіну-80 призводить не лише до підвищення гідрофільності емульгованих молекул хлорофілів, але і до збільшення кількості водневих зв'язків з молекулами поліетиленоксидів, тим самим уповільнюючи діаліз.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено оптимальну концентрацію твіну-80 в розробленому складі мазі — 1 % і експериментально доведено, що він сприяє вивільненню екстракту хлорофіліпту густого з мазевої основи. Результати проведених досліджень підтверджують значний вплив ПАР на біодоступність діючих речовин і можуть бути використані для вдосконалення технології м'яких лікарських форм.

ВИСНОВКИ

1. Методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану вивчено залежність біологічної доступності екстракту хлорофіліпту густого у складі мазі на гідрофільній основі від концентрації твіну-80.
2. Максимальне вивільнення активного інгредієнта спостерігається при концентрації твіну-80 — 1 %.
3. Розроблено методику спектрофотометричного визначення концентрації розчинів екстракту хлорофіліпту густого у фосфатному буферному розчині з pH=5,6.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Алексеева И. В. Разработка лекарственных форм для лечения ран / И. В. Алексеева // Фармация. — 2003. — № 2. — С. 43–45.
2. Безуглая Е. П. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиториев / Е. П. Безуглая, А. Г. Фадейкина, А. А. Лысокобылка // Фармаком. — 1999. — № 1. — С. 26–98.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково–експертний фармакопейний центр». — 1–е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 2. — 2008. — 618 с.
4. Иванов Л. В. Изучение механизмов влияния поверхностно-активных веществ на биодоступность и фармакологическую активность мягких лекарственных средств / Л. В. Иванов, А. Ф. Пиминов, Ю. В. Зеленин // Вісник фармації. — 2002. — № 2 (30). — С. 146–148.
5. Guy R. H. Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model / R. H. Guy, R. O. Potts // Am. J. Ind. Med. — 1993. — Vol. 23, № 4. — P. 711–719.
6. Kata M Optimization of bioavailability of pharmacoms / M. Kata, Z. Aignez, I. Eros // Acta Pharmaceutica Hungarica. — 1998. — Vol. 68, № 2. — P. 107–112.
7. Moberd L. Spectrofluorimetric determination of chlorofhylls and pheopigments using parallel factor analysis / L. Moberd, G. Robertson, B. Karlberg // Talanta. — 2001. — Vol. 54, № 1. — P. 161–170.
8. Panchagnula P Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research / P. Panchagnula, N. Thomas // Int. J. Pharmac. — 2000. — Vol. 17, № 4. — P. 131–150.
9. Sevdelloachim K. Drug membrane interaction and the importance for drug transport, distribution, accumulation, efficacy and resistance / K. Sevdelloachim, T. Michael // Arch. Pharm. — 1994. — Vol. 327, № 10. — P. 601–610.

УДК 615.454.1: 542.64: 543.42.062

В. В. Ковалев, В. А. Грудько, В. И. Чуешов

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТВИНА-80 НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЭКСТРАКТА ХЛОРОФИЛЛИПТА ГУСТОГО ИЗ МАЗИ НА ГИДРОФИЛЬНОЙ ОСНОВЕ

На примере твина-80 экспериментально доказано значительное влияние поверхностно-активных веществ на кинетику высвобождения экстракта хлорофиллипта густого из мази на гидрофильной основе, для чего разработана методика спектрофотометрического определения его концентрации в растворах.

Ключевые слова: мазь; экстракт хлорофиллипта густой; биодоступность; диализ; кинетика высвобождения; спектрофотометрия

UDC 615.454.1: 542.64: 543.42.062

V. V. Kovalyev, V. O. Grudko, V. I. Chuyeshov

INVESTIGATION OF TWEEN-80 INFLUENCE ON RELEASE CHLOROFILLIPT EXTRACT RICH FROM HYDROPHILIC BASE OINTMENT

High influence of surface active substances on chlorofilipt extract rich release from hydrophilic base ointment on the example of tvin-80 has been proved experimentally. Spectrofotomertic methodic for concentration chlorofillipt extract rich definition in solution has been developed.

Key words: ointment; chlorofillipt extract rich; bioavailability; dialysis; release kinetics; spectrophotometry

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра технології ліків НФаУ.
Тел.: 8(057)67-91-84
volodyakvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 11.11.09

УДК 615. 453: 532. 73-3

О. С. Данькевич, Н. Ф. Орловецька

Національний фармацевтичний університет

ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ «РОЗЧИННІСТЬ» ДЛЯ ОЦІНКИ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Біофармацевтичні дослідження за показником «Розчинність» є обов'язковими для визначення біоеквівалентності в ході розробки нових лікарських препаратів як в Україні, так і за кордоном. У теперішній час у світі активно розвивається виробництво сучасного обладнання для забезпечення вимог фармацевтичної технології. На вітчизняному ринку представлена достатня кількість приладів для визначення тесту «Розчинність», які відповідають вимогам фармакопей провідних країн світу і державної фармакопеї України.

Ключові слова: розчинність; прилад; тверді лікарські форми

ВСТУП

Створення нових лікарських препаратів (ЛП) не обходиться без біофармацевтичних досліджень. Зарубіжними і вітчизняними дослідниками накопичений великий експериментальний матеріал про роль фармацевтичних чинників, що впливають на біологічну активність лікарських речовин (ЛР) у ЛП. Великого значення фармацевтичні чинники набувають при дослідженні біоеквівалентності. Два ЛП є біоеквівалентними, якщо вони забезпечують однакову біодоступність (БД) фармакологічно активної ЛР. Наприклад, БД одного і того ж ЛП, вироблюваного одним підприємством, склала 96 %, БД того ж ЛЗ, вироблюваного іншим підприємством, склала 63 %. В цьому випадку можна визнати, що обидва ЛЗ — біонееквівалентні по відношенню один до одного [3, 4].

Необхідно відзначити, що будь-який метод дослідження БД діючої речовини в умовах in vitro є цінним тільки тоді, коли він дає результати, які корелюють з дослідами in vivo. Тим самим, створюючи нові ЛП, важливо проводити біофармацевтичні дослідження, розглядаючи при цьому сукупність чинників, що впливають на БД діючої речовини, і використовуючи при цьому нові тести і методи аналітичного контролю ЛР [1, 2, 6, 8, 11, 17].

При пероральному призначенні лікарського засобу біодоступність оцінюється після його всмоктування і першого проходження через печінку. Надто швидке всмоктування деяких ліків може підвищувати їх біодоступність і тим самим концентрацію в плазмі крові, а це, в свою чергу, може призвести до прояву токсичних ефектів. Навпаки, уповільнена абсорбція може обмежити біодоступність препарату і зменшити його концентрацію в рідинах організму і відповідно, лікувальний ефект.

Проте у зв'язку зі складністю визначення БД in vivo у ряді випадків вважається за можливе встановлення ролі фармацевтичних чинників на моделі in vitro. Зокрема, це широко практикується при дослідженні твердих пероральних лікарських форм — таблеток, капсул, мікрокапсул та ін. [2, 14]. Оскільки ефективність твердих лікарських форм (ТЛФ) залежить від розчинності ЛР в рідинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і проникнення в системну циркуляцію; швидкість розчинення має вирішальне значення. У подібних дослідженнях встановлюють величину швидкості переходу певної ЛР з препарату в розчин (швидкості розчинення) і співвідносять її зі швидкістю абсорбції препарату в ШКТ. Визначаючи швидкість розчинення (вивільнення) препарату, моделюють умови його абсорбції у ШКТ.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Випробування за тестом «Розчинність» є невід'ємною частиною програми підтвердження біофармацевтичної якості лікарських препаратів у твердих дозованих формах. Основні функції випробування на розчинність можна

© *О. С. Данькевич, Н. Ф. Орловецька, 2009*

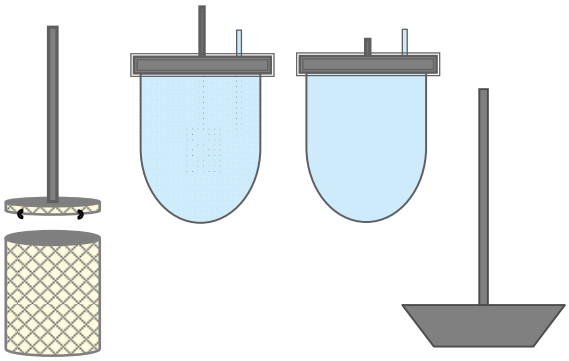
коротко охарактеризувати як такі: оптимізація терапевтичної ефективності в ході розробки і оцінки стабільності ЛП; регулярна оцінка якості ЛП; оцінка біоеквівалентності; прогнозування біодоступності in vivo. Згідно з вимогами ДФУ вид. 1, доп. 2 (2008), якщо немає інших вказівок в окремій статті, проведення тесту «Розчинність» не є обов'язковим для жувальних таблеток, полівітамінних препаратів та в інших випадках, для яких обґрунтована неінформативність даного тесту. Офіційні монографії по тесту «Розчинність» з описом приладів, що використовуються для проведення досліджень (табл.), містять Державна фармакопея України (ДФУ, вид. 1, доп. 2, 2008), Фармакопея США (USP XXXII), Европейська фармакопея (EP 6-е вид., доп. 6.5), Британська фармакопея (BP 2007), Японська фармакопея (JP XIV) [3, 7, 10, 12, 13].

Визначення швидкості розчинення було вперше введене в XVIII виданні фармакопеї США (с. 934) і в XIII виданні Національного формуляру (с. 802), відповідно до яких обов'язковим є визначення швидкості розчинення 12 зразків препарату, яке здійснюється двома методами на двох різних приладах.

Пристрої для визначення розчинності повинні проходити всі етапи кваліфікації, в ході яких обумовлено, що пристрої прийняті, встановлені, функціонують у відповідності до специфікації. Вибір приладу для проведення порівняльних досліджень in vitro повинен бути обґрунтований на етапі фармацевтичної розробки на підставі порівняльних даних розчинення in vitro і фармакокінетики in vivo, доступних для даного препарату.

Сучасні виробники тестерів розчинності пропонують прилади, які задовольняють вимогам ДФУ, USP, BP, EP і JP [7, 18, 20, 22, 23].

На рис. 1 зображено прилад (за ДФУ) для визначення швидкості розчинення. У судину наливають розчинюване середовище в кількості 750–900 мл, в якому залежно від природи препарату використовують воду очищену, розчин кислоти хлористоводневої різної концентрації, буферні розчини і т.п. [9, 15, 19, 24]. Через отвори в кришці судини вводять термометр, трубку для взяття проб і циліндричний кошик або лопать з неіржавіючої сталі, насаджений на вісь мотора, в яку поміщають досліджуваний ЛП. Швидкість обертання встановлюють залежно від властивостей препарату — від 25 до 200 об/хв. У процесі визначення підтримують постійну температуру розчинюваного середовища (37±0,5°С). Через встановлені інтервали часу для визначення вмісту ЛР відбирають по 2–3 мл проби. Взятий об'єм розчину негайно поповнюють новим об'ємом розчинника. Досліджуваний ЛП відповідає вимогам тесту «Розчинність» у тому випадку, якщо за встановлені інтервали часу з нього переходить в розчин встановлена кількість ЛР.



А *Б*

Рис. 1. *Схема прибору для визначення швидкості розчинення (за ДФУ): А — з кошиком, що обертається, Б — з лопаттю.*

Зображений на рис. 2 прилад для визначення розчинності має 3 круглодонні колби з кришками, розташовані у плексигласовій бані, 2 лопатеві мішалки і корзинку, термостат-циркулятор, електронний контролер швидкості обертання мішалок. Швидкість обертання лопаті — 50 об/хв, швидкість обертання кошика — 100 об/хв.

Такий прилад можна використовувати в невеликих лабораторіях; він забезпечує високу якість тестування при порівняно невисокій вартості тестера.

Таблиця

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРИЛАДІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ

Прилад	Фармакопея, що регламентує роботу приладу
Кошик, що обертається	ДФУ/Ph. Eur./BP/JP
Лопать	ДФУ/Ph. Eur./BP/JP
Циліндр, що коливається	ДФУ/Ph. Eur.
Проточний електролізер (проточна чарунка)	ДФУ/Ph. Eur./BP/JP
Лопать над диском	Ph. Eur.
Циліндр, що обертається	Ph. Eur.
Утримувач, що коливається	Ph. Eur.

Рис. 2. *Прилад для визначення розчинності ТЛФ.*

На сьогодні розроблені та активно використовуються автоматичні високопродуктивні системи випробування на розчинення, які дозволяють:

- не зупиняти експеримент у нічний час і у вихідні дні;
- проводити автоматичне заповнення посудин середовищем для випробування;
- здійснювати автоматичне введення зразків;
- автоматичний відбір середовища;
- аналіз концентрації за допомогою підключеного спектрофотометра.

Для збільшення точності аналізу можна застосовувати повністю автоматизовані комплекси, оснащені автоматичною системою вводу зразків і системою контролю температури всередині ємностей. Комплекс (рис. 3) складається з наступного:

- спектрофотометра УФ-видимої області;
- однієї або двох установок для розчинення (8 корзин, 7 мішалок);
- пристрою для автоматичного відбору проб із ємності і переносу їх у кювету спектрофотометра;
- компьютера з програмним забезпеченням для керування комплексом, збору і обробки даних.

Рис. 3. *Комплекс для проведення тесту на розчинність.*

Наведений на рис. 3 комплекс забезпечує:

- можливість самодіагностики системи;
- повний мікропроцесорний контроль і програмування параметрів тесту — швидкість перемішування, температура бані з точністю до ±0,1 °С, час та інші параметри, які виводяться на дисплей;
- нагрівач/циркулятор контролюється мікропроцесором і дозволяє встановлювати необхідну температуру, а також постійно її контролювати в ході тестування;
- водяна баня з хімічно- і термостійким полімерним корпусом;
- додатково можлива наявність вмонтованого принтера.

Крім того, випускаються додаткові пристрої для полегшення допоміжних операцій, наприклад, система видалення буферного середовища і промивання ємностей; пристрій відбору проб; автоматичний пристрій заміни фільтрів; перистальтичний або шприцевий насоси тощо [15, 16].

Існують також різні більш універсальні поліфункціональні пристрої для проведення лабораторних досліджень або для контролю якості ТЛФ при промисловому виробництві (рис. 4). Наприклад, аналізатор PJ-3, який виконує різні операції: вимірювання розчинності; розпадання; визначення стираємості; визначення міцності таблеток [18, 20, 21, 22, 23].

ВИСНОВКИ

Біофармацевтичні дослідження за показником «Розчинність» є обов'язковими для визначення біоеквівалентності в ході розробки нових лікарських препаратів як в Україні, так і за кордоном.

Рис. 4. *Поліфункціональний аналізатор PJ-3.*

У теперішній час у світі активно розвивається виробництво сучасного обладнання для забезпечення вимог фармацевтичної технології. На вітчизняному ринку представлена достатня кількість приладів для визначення тесту «Розчинність», які відповідають вимогам фармакопей провідних країн світу і державної фармакопеї України.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Арзамасцев А. П. Изучение высвобождения циклоспорина А in vitro из капсулированных лекарственных форм / А. П. Арзамасцев, В. Л. Багирова, Е. Б. Нечаева и др. // Хим.-фармац. журн. — 2006. — Т. 40, № 2. — С. 40–43.
2. Арзамасцев А. П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях in vitro / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Фармация (Россия). — 2004. — № 4. — С. 6–9.
3. Арзамасцев А. П. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева // Хим.-фармац. журн. — 2003. — Т. 37, № 1. — С. 39–45.
4. Биологическая доступность лекарственных препаратов и методы ее определения. Лекция для студентов специальности «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 32 с.
5. Биоэквивалентность. Ее роль в оценке качества лекарственных средств. Бренды. Генерики. Лекция для студентов специальности «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 36 с.
6. Великая Е. В., Кеменова В. А., Демина Н. Б. Определение эффективной концентрации ПАВ при проведении теста «Растворение» // Хим.-фармац. журн. — 2004. — Т. 38, №5. — С. 38–41.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
8. Емшанова С. В. Использование теста «Растворение» для оценки фармацевтической эквивалентности таблетированных лекарственных форм феназепама / С.В.Емшанова, Н.В.Гончарова, М.Е.Иванова и др.// Хим.-фармац. журн. — 2008. — Т. 42, № 1. — С. 50–52.
9. Карлина М. В. Нетрадиционные среды растворения для изучения высвобождения лекарственных веществ in vitro / М. В. Карлина, О. Н. Пожарицкая, В. М. Косман // Вопросы биол., мед. и фармац. химии. — 2006. — № 3. — С. 42–45.
10. Об общей фармакопейной статье «Растворение» / В. Л. Багирова, Л. Н. Вздорова, Л. К. Граковская и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — Т. 35, № 4. — С. 39–41.
11. Разработка состава и технологии желудочно-резистентных таблеток «Секстафаг» / Н. А. Ковязина, В. И. Решетников, Е. В. Функнер, М. Г. Ефимова // Фармация. — 2008. — № 7. — С. 36–39.
12. Роль биофармации в разработке лекарственных препаратов. Современные требования к оценке качества лекарственных препаратов. Лекция для студентов специальности «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 40 с.
13. Фармако-технологические методы оценки распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов. Лекция для студентов специальностей «Фармация» и «Клиническая фармация»: учеб. пособие для внеаудит. работы студ. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, Е. Е. Богуцкая, Ю. Н. Азаренко. — Х.: Изд-во НФаУ, 2006. — 44 с.
14. Чижова Д. А. Высвобождение веществ из твердых дозированных лекарственных форм / Д. А. Чижова, Н. Д. Бунятян, Г. Ф. Василенко // Фармация. — 2008. — №2. — С. 50–52.
15. A mathematical model to predict the release of water-soluble drugs from HPMC matrices / X. C. Fu, G. P. Wang, C. Y. Fu, W. Q. Liang // Pharmazie. — 2004. — Vol. 59, №9. — P. 706–708.
16. Boese M. Biopharmaceutical formulations studied by FTIR spectroscopy :Industriemesse fьr Forschung und Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharmas, Chemie und Biotechnologie (ILMAC) //Chimia. — 2005. — Vol. 59, № 4. — S. 173.
17. Comparison of dissolution profiles of verapamil hydrochloride sustained release tablets: 5 Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Ljubljana, Sept. 25–27, 2003 / A. Uzunovi, E. Vrani, A. Demirovi, A. Mehmedagi // Farm.

vestn. — 2003. — Vol. 54, Spec. Iss. — P. 405–406.
18. European Pharmacopoeia Commision. — 6.5th ed. — Strasbourg: Counsil of Europe, 2009. — 3396 p.
19. Frenning G., A new method for characterizing the release of drugs from single agglomerates/G. Frenning, F. Fichtner, G. Alderborn//Chem. Eng. Sci. — 2005. — Vol. 60, № 14. — P. 3909–3918.
20. Japan Pharmacopeia. — XIV ed.
21. Missel Paul J. Reexamination of convective diffusion/drug dissolution in a laminar flow channel: accurate prediction of dissolution rate/P. J. Missel, L. E. Stevens, J.W. Mauger// Pharm. Res.: J. of the Pharm. Biomedical Sci. — 2004. — Vol. 21, № 12. — P. 2300-2306.
22. The United States Pharmacopeia, 32th revision. — 2008.
23. The British Pharmacopeia. — London. — 2009. — Vol. I & II. — 10952 p.
24. Wu Yan. Effect of hydrodynamic environment on tablets dissolution rate/Wu Yan, D. O. Kildsig, E. S. Ghaly//Pharm. Dev. and Technol. — 2004. — Vol. 9, № 1. — P. 25–37.

УДК 615. 453: 532. 73-3

О. С. Данькевич, Н. Ф. Орловецкая

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРИМОСТЬ» ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Биофармацевтические исследования по показателю «Растворимость» являются обязательными для определения биоэквивалентности в ходе разработки новых лекарственных препаратов как в Украине, так и за рубежом. В наше время в мире активно развивается производство современного оборудования для обеспечения требований фармацевтической технологии. На отечественном рынке представлено достаточное количество приборов для определения теста «Растворимость», которые отвечают требованиям фармакопей ведущих стран мира и Государственной фармакопеи Украины.

Ключевые слова: растворимость; прибор; твердые лекарственные формы

UDC 615. 453: 532. 73-3

O. S. Dan'kevich, N. F. Orlovetskaya

APPLICATION OF «SOLUBILITY» TEST FOR ESTIMATION BIOEQUIVALENCE OF SOLID MEDICINAL FORMS

Biopharmaceutical research in «Solubility» test is necessary for determination of bioequivalence during development of new medicine both in Ukraine and abroad. At present the production of modern equipment develops actively in the world for providing of pharmaceutical technology requirements. There are enough devices for determining of «Solubility» test is presented at domestic market. These devices meet the requirements of pharmacopoeias of the world leading countries and state pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: solubility; device; solid medical forms

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра технології ліків НФаУ

Надійшла до редакції: 09.11.09

УДК 615.218.3: 615.453.6: 615.849: 577.31

О. А. Рубан, А. П. Краснопьорова*, Є. В. Гладух

Національний фармацевтичний університет

**Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна*

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

Наведені результати вивчення біологічної доступності зразків мазі глюкорибіну на різних основах. Фармакокінетичні дослідження здійснювали методом радіоактивної індикації. Встановлено, що мазеві основи активно впливають на біологічну доступність глюкорибіну, а найбільш оптимальним носієм мазі є емульсія масло/вода.

Ключові слова: глюкорибін; мазь; радіоактивна індикація; біофармацевтичні дослідження

ВСТУП

Мазева основа є важливою складовою часткою мазі за рахунок активної участі у її фармакодинаміці. Якість мазевої основи оцінюється за багатьма показниками, зокрема за її здатністю вивільняти лікарські речовини. Некваліфіковано підібрана мазева основа недостатньо ефективно вивільняє діючу речовину та не забезпечує необхідну її концентрацію в місці аплікації, що може призводити до отримання нестійкого лікувального ефекту та виникнення побічної дії [3, 7].

Біофармацевтичні дослідження лікарських засобів для місцевого застосування, проведені останніми роками, довели, при оптимальному виборі основи-носія можна не тільки забезпечити максимальний фармакологічний ефект активної субстанції, але й інколи підсилити чи змінити дію введеної речовини і/або зменшити негативний вплив на тканини-мішені та організм у цілому [6, 8]. Як відомо, терапевтичний ефект лікарського препарату є результатом впливу цілого комплексу факторів, від яких залежить повнота і швидкість вивільнення, фармакокінетика і фармакодинаміка діючої речовини. Вплив цих факторів при теоретичному обґрунтуванні складу нового препарату спрогнозувати неможливо, тому дослідження повинні базуватися не тільки на певних теоретичних висновках, але й на цілій низці експериментальних досліджень з використанням різних методів. Доцільність введення кожного компоненту, вибір його природи та концентрації у складі препарату мають бути ретельно доведені і обґрунтовані [5, 9].

© О. А. Рубан, А. П. Краснопьорова, Є. В. Гладух, 2009

Метою нашої роботи було визначення впливу різних мазевих основ на біодоступність глюкорибіну — речовини протиалергійної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення впливу типу основи м'якої форми на біодоступність препарату з глюкорибіном були розроблені та досліджені основи різної природи, які найчастіше використовують у сучасній фармацевтичній практиці. Також було враховано негативний вплив гідрофобних основ під час їх використання у складі протиалергічних засобів для зовнішнього застосування. При створенні м'яких лікарських форм у сучасній фармацевтичній технології широко використовують гідрофільні мазеві основи. Як відомо, вони легко наносяться та змиваються зі шкіри, хімічно та фармакологічно індиферентні, швидко вивільняють діючі речовини, не чинять подразнювальної та сенсибілізуючої дії, мають задовільні споживчі властивості. Також останнім часом активізувалися дослідження з метою створення емульсійних основ типу м/в та в/м. Ці основи вигідно відрізняються від інших, мають багато фармацевтичних чинників, при зміні яких можна отримати задану активність лікарського препарату [2]. Емульсійні основи 1 роду при нанесенні на шкіру також виявляють охолоджуючу дію, що є позитивним ефектом при алергодерматитах, які супроводжуються свербінням. Таким чином, для досліджень були відібрані гідрофільна поліетиленоксидна основа, емульсійні 1 та 2 роду основи та гелева карбополова основа. Визначення біодоступності глюкорибіну проводили радіоізо-

топним методом на базі Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна.

Радіоізотопні методи дозволяють проводити дослідження всмоктування діючих речовин у ШКТ, проникнення у м'які тканини в тих концентраціях, які є фізіологічними. Крім того, за допомогою радіоактивних ізотопів можна простежити час утримання радіоактивних речовин у тканинах живої істоти. Перевагою цього методу є також те, що для вивчення фармакокінетики речовин, які досліджуються, можна використовувати радіоактивні ізотопи таких елементів, які за своїми хімічними властивостями не відрізняються від звичайних, а в м'яких тканинах розподіляються так само, як нерадіоактивні елементи [1, 4].

Радіоактивний глюкорибін у кількості 3 % вводили до мазевих основ, склад яких наведений у табл. 1.

Радіометрію досліджуваних зразків крові і шкіри проводили на α, β-автоматі NRR-610 «Tesla». Похибка у визначенні радіоактивності зразків становила 10 % при вірогідності результатів P = 0,95 та n = 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження динаміки накопичення глюкорибіну у шкірі і крові при нашкірному нанесенні наведені на рис. 1 та 2.

Як видно з рисунків, вивільнення та всмоктування глюкорибіну з різних мазевих основ відбувається неоднаково повно та з різною швидкістю. Гідрофільна поліетиленоксидна основа дуже швидко вивільняє діючу речовину, але значна її частина проходить крізь шкіру та надходить у кров'яне русло (рівень радіоактивності крові через 30 хв складає 249 імп./с, через 1 год — 449 імп./с, у той час як для зразка № 2 — 99 імп./с та 149 імп./с відповідно).

Таким чином, використання поліетиленоксидної основи для створення мазі глюкорибіну недоцільне, тому що при лікуванні алергодерматозів важливе значення має місцева, а не резорбтивна дія препарату. Найбільше накопичення препарату у шкірі спостерігається із зразка № 2 на емульсійній основі 1 роду. Вже через 30 хв досліду рівень радіоактивності складав 703 імп./с, у той час як для зразка № 3 (емульсія 2 роду) — лише 404 імп./с, а для зразка № 4 (гідрофільна гелева основа) — 577 імп./с. Максимальна кількість глюкорибіну з усіх зразків надходить у шкіру через 2–3 години експерименту, у кров'яне русло максимальна кількість препарату надходить за 1 годину, надалі поступово відбувається його виведення.

Найменше вивільнення глюкорибіну та накопичення його у шкірі і крові відбувається зі зразка № 3 — емульсії 2 роду. Гелева основа досить легко вивільняє діючу речовину, але поступається зразку № 2 за рівнем накопичення препарату у шкірі.

З метою визначення відносної біодоступності зразків графічним методом вимірювали площу під фармакокінетичними кривими. Для цього вся площа під кривою була поділена на трапеції, а потім за формулою 1 розраховували площу кожної з них та додавали.

$$S = \sum_{i=1}^{n} S_i = \sum_{i=0}^{n-1} \left(\left(\frac{y_i + y_{i+1}}{2}\right) \times \Delta t\right), \quad (1)$$

де: S — площа під фармакокінетичною кривою, імп./г;

t — час (висота трапеції), г;

y_i — радіоактивність шкіри (довжина основи трапеції), імп./с.

Площі під фармакокінетичними кривими зразків № 1–4 наведені у табл. 2 (накопичення у шкірі) та табл. 3 (накопичення у крові).

Таблиця 1

СКЛАД МОДЕЛЬНИХ МАЗЕВИХ ОСНОВ

Зразок, №	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин в основі, г
1	Гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500	80,0 20,0
2	Емульсійна типу м/в	Олія кукурудзяна ПЕО-400 Гліцерин Емульгатор № 1 Вода очищена	20,0 10,0 15,0 8,0 47,0
3	Емульсійна типу в/м Кутумової	Вазелін Емульгатор Т-2 Вода очищена	60,0 10,0 30,0
4	Гідрофільна гелева	Карбопол Пропіленгліколь Гідроксид амонію Вода очищена	1,0 20,0 0,3 78,7

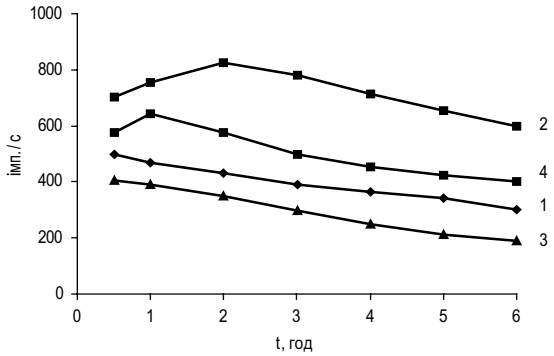


Рис. 1. *Динаміка накопичення глюкорибіну у шкірі тварин.*

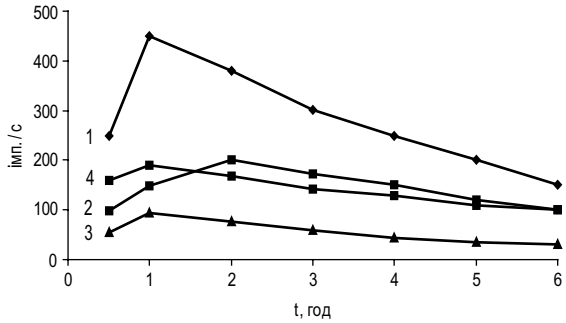


Рис. 2. *Динаміка накопичення глюкорибіну у крові при надходженні крізь шкіру тварин.*

На підставі одержаних даних розраховували ступінь накопичення глюкорибіну у шкірі з композиції №2 (емульсія 1 роду) по відношенню до інших зразків за формулою:

$$S_{зр.№2}/S_{зр.№} * 100\,\% \qquad (2)$$

$$S_2/S_1 * 100\,\% = 186{,}2\,\%;$$

$$S_2/S_3 * 100\,\% = 251{,}8\,\%;$$

$$S_2/S_4 * 100\,\% = 144{,}3\,\%.$$

Аналогічно був розрахований відносний ступінь всмоктування препарату у кров.

$$S_1/S_2 * 100\,\% = 193{,}4\,\%;$$

$$S_1/S_3 * 100\,\% = 514{,}9\,\%;$$

$$S_1/S_4 * 100\,\% = 205{,}1\,\%.$$

Таким чином, результати проведених досліджень відповідають літературним даним стосовно рівня біодоступності лікарських речовин з різних мазевих основ. За ступенем біодоступності глюкорибіну мазеві основи слід розташувати у такій послідовності: поліетиленоксидна основа, гель карбополу, емульсія 1 роду, емульсія 2 роду. Результати експерименту дозволяють стверджувати, що найбільш сприятливою мазевою основою для створення протиалергічної мазі є емульсійна 1 роду у зв'язку з тим, що саме ця основа сприяє накопиченню препарату у шкірі, що дуже важливо при лікуванні алергічних захворювань шкіри [3].

Таблиця 2

ПЛОЩІ ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНИМИ КРИВИМИ (НАКОПИЧЕННЯ У ШКІРІ)

Площі під фармакокінетичними кривими	Гідрофільна	Емульсійна типу м/в	Емульсійна типу в/м Кутумової	Гідрофільна гелева
S_1	242,25	364,25	198,5	305
S_2	450	789,5	369	610
S_3	410,5	802,5	323	538
S_4	378	746,5	273,5	477
S_5	353,5	684	230	439
S_6	322	627,5	200	412,5
S	2156,25	4014,25	1594	2781,5

Таблиця 3

ПЛОЩІ ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНИМИ КРИВИМИ (НАКОПИЧЕННЯ У КРОВІ)

Площі під фармакокінетичними кривими	Гідрофільна	Емульсійна типу м/в	Емульсійна типу в/м Кутумової	Гідрофільна гелева
S_1	174,5	62	37	87,5
S_2	414	174,5	84,5	180
S_3	340	186	67	155
S_4	275,5	161	51	135
S_5	225	135,5	39,5	119,5
S_6	175	110,5	32,5	105
S	1604	829,5	311,5	782

ВИСНОВКИ

1. Метод радіоактивної індикації дозволяє якісно і кількісно характеризувати динаміку вивільнення глюкорибіну з мазей.
2. Проведені дослідження підтвердили вплив природи мазевої основи на біодоступність глюкорибіну з мазей.
3. Встановлено, що найбільш сприятливою мазевою основою для створення мазі глюкорибіну є емульсійна основа типу м/в.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вивчення впливу деяких біологічно активних речовин на процес виведення цезію-137 з організму тварин/А. Красноперова, Л. Лебєдєва, Н. Гайденко, Г. Юхно//Матеріали V конгр. світової федерації укр. лікарс. товариств. — Дніпропетровськ, 1994. — С. 35.
2. Лысокобылка А. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ/А. А. Лысокобылка, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов//Фармаком. — 2001. — № 4. — С. 23–29.
3. Николаев Н. П. Технология мазей / Н. П. Николаев. — К.: Морион, 1998. — 250 с.
4. Рубан О. А. Визначення біодоступності глюкорибіну з таблеток та мазей методом радіоактивної індикації / О. А. Рубан, А. П. Краснопьорова//Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури: матеріали наук. конф., м. Харків 27–28 верес. 2007 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2007.— С. 181–182.
5. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology/Ed. J. Swarbrick, J. C. Boylan. — New York: Marcel Dekker, 2002. — Vol.3. — P. 3005–3019.
6. Jackson K. Drug excipient interactions and their affect on absorption/K. Jackson, D. Young, S. Pant//Pharmac. sci. and technol. today. — 2000. — Vol.3, № 5. — P. 22–26.
7. Mitragotri S. A mechanistic study of ultrasonically enhanced transdermal drug delivery// J. Pharm. Sci. — 2005. — Vol.84, № 4. — P. 697–706.
8. Naik A. Activators of absorption transdermal drug delivery/A. Naik, T. Kai//Pharmac. Technol. — 1999. — Vol.14, № 9. — P. 134–138.
9. Transperant oil — water gels: Study of some physicochemical and biopharmaceutical characteristics. Part 3: Viscosity and conductivity measurements/Ch. Provost, H. Herbots, R. Kinget//Pharm. Industr. — 1998. — Vol.50, № 10. — P. 1190–1195.

УДК 615.218.3: 615.453.6: 615.849: 577.31

Е. А. Рубан, А. П. Красноперова, Е. В. Гладух

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Приведены результаты изучения биологической доступности образцов мази глюкорибина на разных основах. Фармакокинетические исследования проводили методом радиоактивной индикации. Установлено, что мазевые основы активно влияют на биологическую доступность глюкорибина, а наиболее оптимальным носителем мази является эмульсия м/в.

Ключевые слова: глюкорибин; мазь; радиоактивная индикация; биофармацевтические исследования

UDC 615.218.3: 615.453.6: 615.849: 577.31

O. A. Ruban, A. P. Krasnopyorova, E. V. Gladukh

BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF OINTMENT FOR ALLERGIC DISEASES TREATMENT

The results of biological availability studies of glucoribine ointment samples on different bases have been given. Pharmacokinetic studies have been carried out by radioactive indication method in vivo. It has been established that ointment bases affect biological glucoribine availability actively, and the most optimal ointment carrier is oil-in- water emulsion.

Key words: glucoribine; ointment; radioactive indication; biopharmacentical research

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра заводської технології ліків НФаУ

Надійшла до редакції: 14.11.09

УДК 615.212.3: 615.454.2.015: 615.015.21.4

Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, О. С. Смирнова, Ю. С. Лисогор
Аптека №9
Національний фармацевтичний університет

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПАРАЦЕТАМОЛОМ 0,250 EX TEMPORE

Досліджені фармацевтичні фактори: розмір часток парацетамолу, вплив основи (масла какао та вітепсолу), емульгатора (ланоліну) на вивільнення парацетамолу in vitro із супозиторіїв з парацетамолом 0,250 г ex tempore. Розроблено методику кількісного визначення парацетамолу в супозиторіях в УФ-області спектра за довжини хвилі (247±2) нм.

Ключові слова: парацетамол; супозиторії; аналгетики-антипіретики; фармацевтичні фактори; біофармацевтичні дослідження

ВСТУП

Підвищення ефективності лікування аналгетиками-антипіретиками больового синдрому різного ґенезу є актуальною проблемою сучасної медицини, яка вимагає розширення асортименту вказаної групи препаратів, що відрізняються за спектром дії. Парацетамол (панадол, лекадол) — похідне параамінофенолу, що широко застосовується у медичній практиці у терапії вказаного стану [3].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано близько 530 препаратів з подібними до парацетамолу фармакологічними ефектами. Це обумовлено особливостями його механізму дії, фармакокінетики та фармакодинаміки.

Парацетамол не має ульцерогенної та вираженої метгемоглобіноутворюючої дії на відміну від ацетилсаліцилової кислоти та анальгіну [3]. У 2001 р. експерти ВООЗ за критеріями «ефективність/безпека» надали субстанції парацетамолу перше місце.

На теперішній час лікарські препарати із парацетамолом представлені у вигляді різноманітних лікарських форм. Багатьма біофармацевтичними дослідженнями доведено вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів. Встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини при мінімальних побічних ефектах досягається лише при її призначенні у вигляді раціональної лікарської форми і правильно обраного шляху введення.

Відомо, що ректальне введення препарату дозволяє знизити його разову та добову дозу, а отже й небажані побічні ефекти [1]. При ректальному застосуванні парацетамол минає воротну вену і відразу потрапляє до загального кровообігу. Крім цього, при використанні ректальних лікарських форм збільшується час терапевтичної дії парацетамолу.

Асортимент супозиторіїв із парацетамолом промислового виробництва в Україні представлено в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, на фармацевтичному ринку України існує декілька дозувань парацетамолу. Але дуже часто лікарі виписують рецепти на супозиторії для дорослих із парацетамолом дозуванням 250 мг, які на сьогоднішній день не представлені в аптеках. Крім того, супозиторії з аналгетичною дією екстемпорального виготовлення представлені лише супозиторіями з диклофенаком натрію.

Зважаючи на те, що виробництво лікарських препаратів ex tempore робить можливим індивідуальний підхід до пацієнта, метою нашої роботи стала розробка технології супозиторіїв із парацетамолом дозуванням 250 мг для дорослих, вивчення впливу фармацевтичних факторів на вивільнення парацетамолу з супозиторних основ та впровадження даної лікарської форми в роботу аптеки № 9 м. Харкова.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості основ для приготування екстемпоральних супозиторіїв із парацетамолом були обрані наступні гідрофобні основи: масло какао та вітепсол.

Вітепсол W 35 представляє собою супозиторну основу, яка складається з тригліцеридів лауринової та стеаринової кислот. Вказана основа описана у фармакопеях Європи та США [9,10]. Вітепсол, за даними літератури [6], сумісний із більшістю лікарських речовин і використовується для приготування супозиторіїв методом виливання.

© *Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, О. С. Смирнова, Ю. С. Лисогор, 2009*

Таблиця 1

АСОРТИМЕНТ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА РИНКУ УКРАЇНИ

	Дозування парацетамолу, мг	Найменування	Фірма-виробник, країна
Супозиторії для дітей	150; 80	Ефералган	«UPSA», Франція
	170; 80	Парацетамол	«ВАТ Монфарм», Україна
	250; 80; 170	Цефекон Д	«ВАТ Нижфарм», РФ
	120	Доломол	«Al-Hikma Pharmaceuticals», Йорданія
Супозиторії для дорослих	330	Парацетамол	«ВАТ Монфарм», Україна
	325	Доломол	«Al-Hikma Pharmaceuticals», Йорданія

Масло какао — природна сировина, що має ряд переваг перед синтетичними аналогами та найчастіше використовується при приготуванні екстемпоральних супозиторіїв. Цю жирну речовину одержують пресуванням зерен тропічного шоколадного дерева. У хімічному відношенні ця супозиторна основа є сумішшю гліцеридів — складних ефірів гліцерину і вищих жирних кислот [1].

Одним із завдань наших досліджень було вивчення ступеня подрібнення парацетамолу у складі супозиторіїв як одного з важливих фармацевтичних факторів, що впливають на біологічну активність лікарських речовин.

Дослідження проводили методом мікроскопії за методикою ДФУ 1.0 з використанням мікроскопу фірми «KRŰSS» (Німеччина) при збільшенні у 150 разів.

Наступним завданням було вивчення ступеня вивільнення парацетамолу із супозиторіїв на різних основах на підставі попередньо розробленої методики кількісного визначення вказаної субстанції.

Згідно з ДФУ 1.1 кількісне визначення субстанції парацетамолу проводять за допомогою методу неводного титрування. За літературними даними [4] парацетамол у лікарських формах визначають методами високоефективної рідинної хроматографії, спектрофотометрії в УФ-області спектра тощо. При розробці методики кількісного визначення нами було використано метод спектрофотометрії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень із вивчення ступеня подрібнення парацетамолу встановлено, що у середньому розмір часток вказаної речовини склав: без подрібнення — 100–150 мкм; через 1 хв подрібнення — 20–50 мкм; через 3 хв подрібнення — 10–30 мкм; через 5 хв подрібнення — 10–30 мкм.

Таким чином, для подрібнення парацетамолу достатньо 3 хв. Вказана технологічна операція покращує фізико-хімічні властивості парацетамолу, частки якого стають однорідними як за розміром, так і за формою. Проте остаточний вибір ступеня подрібнення субстанції можна зробити лише на підставі біофармацевтичних досліджень.

При розробці методики кількісного визначення парацетамолу у складі супозиторіїв у якості стандарту застосовували фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) парацетамолу. Підпорядкування основному закону світлопоглинання відбувається в УФ-області спектра при (247±2) нм у межах концентрації парацетамолу 2–20 мкг/мл.

Розрахунок вмісту парацетамолу в одному супозиторії у грамах проводили методом стандарту, використовуючи ФСЗ парацетамолу. Спектр поглинання парацетамолу наведено на рис. 1, метрологічні характеристики кількісного визначення — у табл. 2.

На підставі проведених досліджень була розроблена методика кількісного визначення парацетамолу в УФ-області спектра в супозиторіях «Парацетамол 0,25», яка була покладена в основу вивчення вивільнення парацетамолу із вказаної лікарської форми.

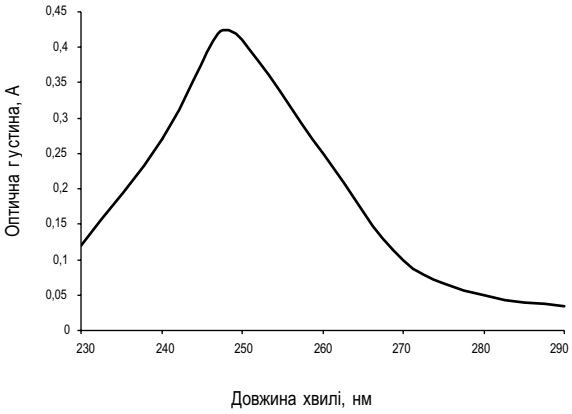


Рис. 1. *Спектр поглинання парацетамолу.*

Таблиця 2

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ПАРАЦЕТАМОЛУ У СУПОЗИТОРІЯХ

X	$\bar{X}$	*f*	*S*	*P, %*	*t (P, f)*	*E, %*
0,2388 0,2478 0,2412 0,2455 0,2488 0,2549	0,24617	5	$3{,}31 \cdot 10^{-5}$	95	2,57	2,45

Для цього готували зразки супозиторіїв із парацетамолом, подрібненим до 10–30 мкм, на основі масла какао, масла какао з ланоліном та вітепсолу W 35 [7]. На отриманих зразках вивчали швидкість вивільнення парацетамолу із супозиторіїв мембранно-дифузійним методом [2].

Результати досліджень вивільнення парацетамолу із вказаних супозиторних основ представлені на рис. 2.

Як видно з рис. 2, підтверджується раніше встановлена залежність вивільнення парацетамолу з основ: спочатку з вітепсолу, потім із масла какао [5,8]. Найбільш швидке вивільнення на початку експерименту спостерігали з вітепсолу W 35, через 3 год концентрація парацетамолу досягла 59,4 %.

При проведенні вивчення впливу деяких ПАР на вивільнення парацетамолу із супозиторної основи (масла какао) показано, що швидкість вивільнення парацетамолу при введенні ланоліну до складу вказаної основи збільшується на 25 %.

За літературними даними [5], на швидкість та повноту вивільнення парацетамолу також впливає розмір часток: із зменшенням розміру часток від (90–125) мкм до (63–90) мкм спостерігається збільшення вивільнення кількості парацетамолу. Нами було встановлено, що зменшення розміру часток до 10–30 мкм збільшило вивільнення парацетамолу на 30 %.

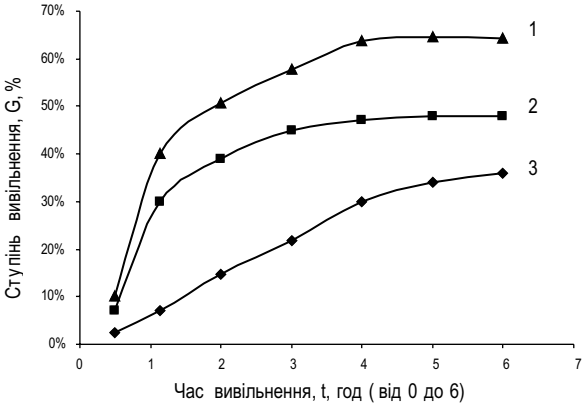


Рис. 2. *Кінетика вивільнення парацетамолу з основ: 1-вітепсол; 2-масло какао з ланоліном; 3-масло какао.*

Таким чином, вивільнення парацетамолу з розміром часток 10–30 мкм у супозиторіях «Парацетамол 0,250» на основі вітепсолу W 35 відбувається найбільш повно; при використанні у якості основи масла какао показана необхідність обов'язкового введення ланоліну, який значно покращує вивільнення парацетамолу.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано асортимент супозиторіїв із парацетамолом на фармацевтичному ринку України. Показана відсутність в аптеках супозиторіїв промислового виробництва «Парацетамол 0,250» для дорослих.
2. Проведено вивчення оптимального розміру часток парацетамолу у складі розроблених супозиторіїв. Встановлено, що оптимальним ступенем його подрібнення є 10-30 мкм, що досягається за 3 хв.
3. Розроблено методику кількісного визначення парацетамолу, яка покладена в основу вивчення вивільнення вказаної субстанції із супозиторіїв.
4. Методом *in vitro* проведено вивчення кінетики вивільнення парацетамолу із супозиторних основ. Показано, що найбільш швидке вивільнення парацетамолу забезпечує основа вітепсол W 35.
5. Вивчено вплив ланоліну на швидкість вивільнення парацетамолу із супозиторіїв на основі масла какао. Показано, що введення даного емульгатора впливає на швидкість вивільнення.
6. За результатами досліджень розроблено екстемпоральну технологію супозиторіїв «Парацетамол 0,250», яку впроваджено в роботу аптеки № 9 м. Харкова.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Биофармация/[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. — 240 с.
2. Гризодуб А. И., Козлова Н. Г., Драник Л. И. и др. Стандартизация метода высвобожде-

ния *in vitro* биологически активных веществ из суппозиториев и мазей//Фармаком. — 1994. — №12. — С. 4–20.
3. Давтян Л. П. Нестероидные противовоспалительные препараты//Фармацевт практик. — 2008. — № 5. — С. 71–73.
4. Державна фармакопея України//Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Довга І. М. Дослідження впливу фармацевтичних факторів на вивільнення парацетамолу із супозиторіїв //Фармаком. — 2004. — № 3. — С. 61–66.
6. Козлова Н. Г., Романова Я. Ю., Замараева Е. Е., Долгая И. Н. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС//Фармаком. — 2005. — № 2–3. — С. 25–30.
7. Ярних Т. Г., Чушенко В. М., Лисогор Ю. С. Розробка складу та технології екстемпоральних супозиторіїв з парацетамолом//Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених (16–17 квітня 2008 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 142.
8. Ярних Т. Г., Чушенко В. М., Левачкова Ю. В., Лисогор Ю. С. Вивчення впливу фармацевтичних чинників на вибір оптимального складу і технології екстемпоральних супозиторіїв із парацетамолом//Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених (23–24 квітня 2009 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — С. 171.
9. European Pharmacopoeia, 5th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 3503 p.
10. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. — 2nd ed. — Rockville. The United State Pharmocopoiea, Inc. — 2008. — 1519 p.

УДК 615.212.3: 615.454.2.015: 615.015.21.4

Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко, Е. С. Смирнова, Ю. С. Лысогор

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ПАРАЦЕТАМОЛОМ 0,250 г EX TEMPORE

Исследованы фармацевтические факторы: размер частиц парацетамола, влияние основы (масла какао и витепсола), эмульгатора (ланолина) на высвобождение парацетамола *in vitro* из суппозиториев с парацетамолом 0,250 г ex tempore. Разработана методика количественного определения парацетамола в суппозиториях в УФ-области спектра при длине волны (247±2) нм.

Ключевые слова: парацетамол; суппозитории; анальгетики-антипиретики; фармацевтические факторы; биофармацевтические исследования

UDC 615.212.3: 615.454.2.015: 615.015.21.4

T. G. Yarnykh, V. M. Chushenko, O. S. Smirnova, Yu. S. Lysogor

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF SUPPOSITORIES WITH PARACETAMOL 0.250 EX TEMPORE

Pharmaceutical factors: particles' size of paracetamol, base's influence (cacao oil, witepsol), emulsifying agent (lanoline) on freeing of paracetamol *in vitro* from suppositories with paracetamol 0.250 «ex tempore» have been researched. The method of quantitative determination of paracetamol in suppositories has been developed.

Key words: paracetamol; suppositories; drugs with analgesic effect; pharmaceutical factors; biopharmaceutical researches

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра технології ліків НФаУ

Надійшла до редакції: 15.11.09

Фармакологія

Рецензенти рубрики:

Дроговоз С. М.,
д. мед. н., професор

Риженко І. М.
д. мед. н., професор

УДК 615.276:615:322:615.451.1:616-003.9

Л. М. Вороніна, А. Л. Загайко, О. В. Файзуллін, Бакір Махер Назен
Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ОЛІЇ КІСТОЧОК ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ОПІКОВИХ РАН

На моделі опікових ран у щурів досліджено ранозагоювальну дію олії кісточок винограду. Встановлено, що при місцевому застосуванні олія кісточок винограду виявляє виразні репаративні властивості, значно прискорює загоєння ран та нормалізує обмінні процеси в ушкодженій тканині. Встановлено, що на тлі застосування олії кісточок винограду спостерігається зменшення виразності деструктивних процесів в організмі піддослідних тварин, про що свідчить зниження активності амінотрансфераз та сечовини у сироватці крові. За виразністю лікувальної дії олія кісточок винограду виявляє певну перевагу перед препаратом порівняння олією обліпихи.

Ключові слова: виноград; поліфеноли; репаративні засоби

ВСТУП

Термічні ураження шкіри на теперішній час є одним з найрозповсюдженіших видів травм, тому проблема вдосконалення методів лікування та розширення асортименту засобів, що використовуються в терапії опікових ран, завжди була і залишається актуальною.

Одним з найважливіших компонентів стратегії лікування ран є застосування місцевої терапії.

На різних стадіях та фазах ранового процесу підходи до місцевого лікування опіків неоднакові [5]. Ефективність лікування визначається вибором лікарської форми, діючою речовиною, яку містить препарат, та сорбційними властивостями основи [6].

Засоби, що застосовуються в другій фазі ранового процесу, в той час коли відбувається проліферація та міграція фібробластів, формування грануляційної тканини, ріст судин, мають виявляти наступні ефекти: забезпечувати захист грануляційної тканини від механічного пошкодження та висихання, чинити нормалізуючий вплив на обмінні процеси, стимулювати репаративні процеси та відновлювати мікроциркуляцію, а також попереджати вторинне інфікування рани.

Останнім часом глибокий інтерес у дослідників викликає олія кісточок винограду (Oleum Vitis viniferae), що містить широкий спектр фармакологічної активності, зокрема, виразні антиоксидантні та репаративні властивості, і входить до складу деяких фармацевтичних препаратів та косметичних засобів [1; 7–11].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метою нашої роботи стало вивчення ранозагоювальної активності олії кісточок винограду на моделі опікових ран у щурів. Опіки викликали за допомогою спеціального приладу з установленою температурною шкалою та електропаяльником, на кінці якого кріпиться кругла металева пластина діаметром 2,5 см [2].

Тварин попередньо наркотизували барбамілом, після чого до депільованої ділянки шкіри на спині збоку від хребта притуляли розігріту до 200°С контактну пластину. Час експозиції складав 10 секунд.

Досліди було проведено на 24 білих безпородних щурах вагою 200–230 г.

Піддослідні тварини були розподілені на 3 групи: контрольна патологія (тварини, яких не лікували); тварини, яких лікували олією кісточок винограду, і тварини, яких лікували олією обліпихи. Лікування починали на другу добу після нанесення опікової рани.

Спостереження за процесом загоєння опікових ран проводили кожні 2 дні, для чого вимірювали площу ран з наступним розрахунком показника швидкості загоєння:

$$V = \frac{(S_{макс} - S_{дос})}{S_{дос}},$$

де: $S_{макс}$ — максимальна площа рани, мм^2;
$S_{дос}$ — площа рани в день вимірювання, мм^2.

© *Л. М. Вороніна, А. Л. Загайко, О. В. Файзуллін, Бакір Махер Назен, 2009*

Одночасно в кожній дослідній групі реєстрували кількість тварин, у яких утворилися рубці. Для оцінки виразності цитодеструктивних процесів та інтенсивності катаболічних перетворень білків в організмі піддослідних тварин проводили визначення активності АлАТ та АсАТ [3], а також рівня сечовини [4] у сироватці крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внаслідок температурного ушкодження тканин у піддослідних тварин утворилися опікові рани з чітко обмеженою зоною некрозу та вкритою щільним струпом поверхнею. Рановий процес супроводжувався виразною запальною реакцією: спостерігалося почервоніння та набряклість оточуючих тканин.

Зміни з боку досліджуваних біохімічних показників проявилися у зростанні активності амінотрансфераз та рівня сечовини у сироватці крові тварин усіх експериментальних груп, що є наслідком цитодеструктивних процесів, які відбувалися в організмі піддослідних тварин (табл. 2).

Процес загоєння ран у тварин контрольної групи відбувався повільніше, ніж у тварин, яких лікували олією кісточок винограду та олією обліпихи (рис. і табл. 1), і супроводжувався зниженням активності амінотрансфераз та рівня сечовини на 17-й та 22-й день експерименту, проте ці показники залишалися підвищеними порівняно з інтактним контролем.

Поступове відпадіння струпу та початок грануляції у тварин контрольної групи відбувалися на 13-21-у добу експерименту, процес епітелізації перебігав відносно повільно. У тварин дослідних груп струп відпадав на 13–17-й день експерименту, відбувалося поступове затухання запального процесу.

Повне загоєння ран у тварин контрольної групи відбувалося на 31-й день.

Протягом перших 13-ти діб ніякої помітної різниці у динаміці процесу в обох дослідних групах не відзначалося. Починаючи з 17-ої доби, швидкість загоєння ран у тварин дослідних груп помітно зростає: на 17-й день експерименту у тварин, яких лікували олією кісточок винограду,

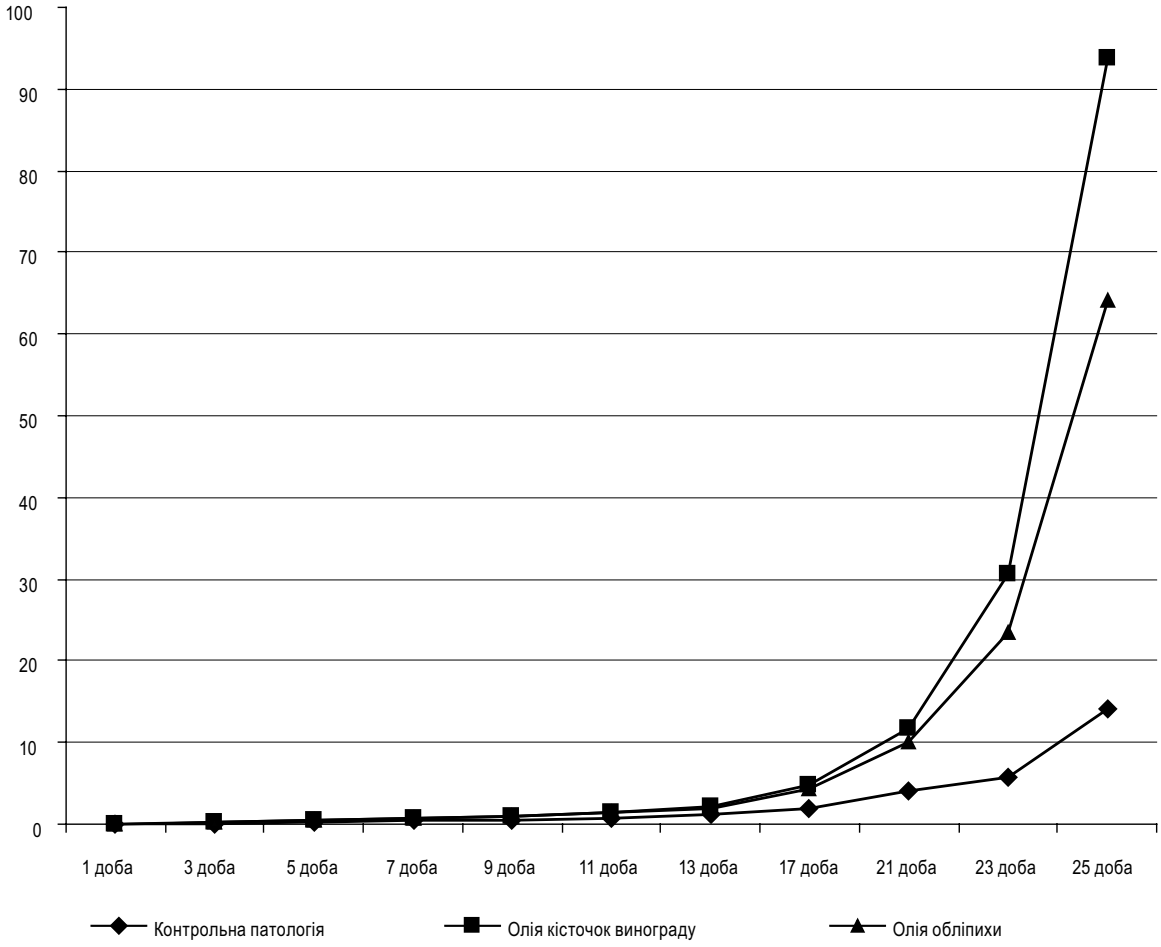


Рис. *Вплив олії кісточок винограду на швидкість загоєння опікових ран у щурів.*

Таблиця 1

ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ОЛІЇ КІСТОЧОК ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ОПІКОВИХ РАН У ЩУРІВ

Строк, доба	Контрольна патологія			Олія кісточок винограду			Олія обліпихи		
	S, см²	V	%	S, см²	V	%	S, см²	V	%
1	5,71±0,14	-	-	5,68±0,12	-	-	5,85±0,07	-	-
3	5,13±0,15	0,11	-	4,68±0,14*	0,21	-	4,80±0,08*	0,21	-
5	4,76±0,15	0,20	-	3,85±0,05*	0,48	-	3,90±0,07*	0,50	-
7	4,15±0,09	0,38	-	3,20±0,08*	0,78	-	3,35±0,08*	0,75	-
9	3,75±0,09	0,52	-	2,85±0,08*	0,94	-	2,89±0,08*	1,02	-
11	3,15±0,08	0,81	-	2,35±0,06*	1,41	-	2,43±0,06*	1,41	-
13	2,54±0,06	1,24	-	1,80±0,08*	2,05	-	2,05±0,07*	1,85	-
17	1,90±0,07	2,00	-	0,98±0,06*	4,80	-	1,10±0,07*	4,31	-
21	1,15±0,06	3,95	-	0,45±0,04*	11,62	-	0,53±0,06*	10,04	-
23	0,85±0,07	5,72	-	0,18±0,03*	30,60	33,3	0,24±0,04*	23,38	16,7
25	0,38±0,03	14,00	-	0,07±0,02*	93,67	66,6	0,09±0,01*	64,00	50
27	0,23±0,03	23,82	33,3	0,00±0,00*	-	100	0,00±0,00*	-	100

Примітка:
* — розбіжність достовірна відносно контрольної патології, P≤0,05.

Таблиця 2

ВПЛИВ ОЛІЇ КІСТОЧОК ВИНОГРАДУ ТА ОЛІЇ ОБЛІПИХИ НА ДИНАМІКУ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НА МОДЕЛІ ОПІКОВИХ РАН У ЩУРІВ

Умови досліду	Показник		
	АлАТ, ммоль/год×л	АсАТ, ммоль/год×л	Сечовина, мкмоль/л
Інтактний контроль	0,45±0,03	0,49±0,02	7,32±1,21
11 доба дослідження			
Контрольна патологія	0,96±0,04*	1,05±0,05*	15,50±2,91*
Олія кісточок винограду	0,89±0,04*	0,97±0,02*	11,27±1,40*
Олія обліпихи	0,92±0,02*	0,94±0,04*	11,37±1,99*
17 доба дослідження			
Контрольна патологія	0,42±0,03*	0,74±0,02*	11,52±1,61*
Олія кісточок винограду	0,60±0,03*/**	0,65±0,02*/**	9,07±0,74*/**
Олія обліпихи	0,59±0,02*/**	0,65±0,02*/**	9,72±1,20*/**
22 доба дослідження			
Контрольна патологія	0,58±0,02*	0,57±0,02*	9,73±0,89*
Олія кісточок винограду	0,49±0,02**	0,47±0,02**	8,33±0,95
Олія обліпихи	0,51±0,01**	0,49±0,03**	8,75±1,68

Примітка:
* — розбіжність достовірна відносно інтактного контролю, p≤0,05;
** — розбіжність достовірна відносно контрольної патології, p≤0,05.

вона була у 2,4 рази більшою, ніж у контрольній групі, а у тварин, яких лікували олією обліпихи, — у 2,16 рази; на 21-у добу це співвідношення складає 2,94 та 2,54 рази відповідно. На 23-й день експерименту швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували олією кісточок винограду, перевищувала цей показник у контрольній групі та у тварин, яких лікували олією обліпихи, у 5,26 та 1,3 рази відповідно, на 25-й день — у 6,69 та 1,46 рази.

Починаючи з 17-ої доби експерименту, у тварин дослідних груп спостерігалося достовірне зменшення активності АлАТ та АсАТ, а також вмісту сечовини у сироватці крові, що свідчить про суттєве зменшення виразності цитодеструктивних процесів. На 22-ту добу досліду відбувалася повна нормалізація активності маркерних ферментів та рівня сечовини у сироватці крові піддослідних тварин.

ВИСНОВКИ

Експериментальні дані свідчать, що на моделі опікових ран у щурів олія кісточок винограду чинить виразну ранозагоювальну дію та виявляє певну перевагу за виразністю лікувальної дії перед препаратом порівняння олією обліпихи.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Власик Л. І. До біологічної дії олій, отриманих із насіння гарбуза та кісточок винограду/Л. І. Власик, Л. В. Сергеєва // Матеріали наук. конф. [«Навколишнє середовище і здоров'я».]. — Чернівці: ЧМУ, 1993. — С. 71.
2. Герич І. Д. Термічні опіки/І. Д. Герич, Д. А. Макар, В. С. Сачин. — Л.: Галицька вид. спілка, 2000. — 32 с.
3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. Т.1/В. С. Камышников. — Мн: Беларусь, 2002. — 495 с.
4. Строев Е. А. Практикум по биологической химии/Е. А. Строев, В. Г. Макарова. — М.: Высш. шк., 1986. — С.208–211.
5. Харитонов С. А. Современные методы лечения ожоговых ран/С. А. Харитонов, В. А. Королев, А. В. Тараканов//Скорая мед. помощь. — 2006. — Т.7, № 3. — С.133–134.
6. Шалимов О. О. Сучасне медикаментозне лікування ран/О. О. Шалимов, В. Ф. Саєнко, Б. М. Даценко//Відомча інструкція. — К., 2002.
7. Bourdier L. Elaboration et utilisation des produits secondaries de la Vinificaation/L. Bourdier, P. Bernardi Mateoa // Bule Oiv. — 1972. — Vol.46, № 504. — P. 124–147.
8. Chaonier F. Cold acclimation or grapeseed oil feeding affects phospholipid composition and mitochondrial function in duckling skeletal muscle./ F. Chaonier, D. Rousse, B. Georges et al. // Lipids. — 2000, Oct: — Vol.35, № 10. — P. 1099–1106.
9. Krogsrud N. E. Grapeseed oil as a safe and efficient hand cleansing agent/N. E. Krogsrud, A.I. Larsen //Contact dermatitis. — 1992. — Vol. 26, № 3. — P. 208–209.
10. Maheswari M. Uma Antihepatotoxic effect of grape seed oil in rat/M. Uma Maheswari, P. G. M. Rao//Ind. J. Med. Res. — 2005. — №37. — 3179–182.
11. Nash D. T. Grapeseed oil, a natural agent which raises serum HDL levels/D. T. Nash, S. D. Nash//J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — №21. — P. 318–320.

УДК 615.276:615:322:615.451.1:616-003.9

Л. Н. Воронина, А. Л. Загайко, А. В. Файзуллин, Бакир Махер Назен

ИЗУЧЕНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА НА МОДЕЛИ ОЖОГОВЫХ РАН

На модели ожоговых ран у крыс изучено ранозаживаляющее действие масла косточек винограда. Установлено, что при местном применении масла косточек винограда оно проявляет выраженные репаративные свойства, значительно ускоряет заживление ран и нормализует обменные процессы в пораженной ткани. Установлено, что на фоне применения масла косточек винограда наблюдается уменьшение выраженности деструктивных процессов в организме подопытных животных, о чем свидетельствует снижение активности аминотрансфераз и уровня мочевины в сыворотке крови. По выраженности лечебного действия масло косточек винограда проявляет некоторое преимущество по сравнению с референс-препаратом маслом облепихи.

Ключевые слова: виноград; полифенолы; репаративные средства

UDC 615.276: 615: 322: 615.451.1:616-003.9

L. M. Voronina, A. L. Zagayko, O. V. Faisullin, Bakir Maher Nazen

STUDY OF WOUND — HEALING ACTION OF GRAPE SEED OIL ON THE MODEL BURNED WOUNDS

Wound-healing action of grape seed oil on thermal injury model in rats was investigated. It has been established, that at local application of grape seed oil shows expressed reparative properties, considerably accelerates healing wounds and normalizes metabolic processes in the struck tissue. It was established, that on a background of grape oil application there was reduction expressiveness of destructive processes in experimental animals organism, about what indicates decreasing of aminotranspherases activity and urea content in blood serum. On exhressiveness of medical action the grape seeds oil o shows some advantage in comparison with a reference-preparation sea buckthorn oil.

Key words: grapes; polyphenols; reparative activity

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра біохімії НФаУ

Надійшла до редакції: 01.11.09

УДК 615.24.244: 615.355

Г. О. Сирова

Харківський національний медичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН»

Препарат «Мігрепін» (внутрішньошлунково одноразово в дозі 12,5 мг/кг щурам) виявляє антиексудативну дію на моделях карагенінового та зимозанового запалення. Тому можна вважати, що механізм його дії реалізується як циклооксигеназним, так і ліпооксигеназним шляхом. На процеси альтерації і проліферації мігрепін впливає менш активно: уповільнює ступінь місцевого пошкодження на початковому етапі запалення та пригнічує проліферативну реакцію лише у вигляді тенденції.

Ключові слова: мігрепін; протизапальна дія; запалення

ВСТУП

Проблема фармакокорекції запалення є однією з найголовніших проблем фармакології. Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне [6]. Відомо, що в патогенезі гострого запалення бере участь медіаторний каскад: біогенні аміни (гістамін та серотонін), простагландини, лейкотрієни, кисневі радикали, гідроперекиси ліпідів, плазмові системи. У попередніх дослідженнях нами була встановлена наявність антиексудативних властивостей препарату «Мігрепін» у дозах 0,1; 1; 5; 12,5; 20 мг/кг та 0,6 г/кг (1/10 $ДЛ_{50}$) на моделі формалінового набряку у щурів [3]. Показано, що він у дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг, 0,6 г/кг пригнічує запалення значно більше, ніж референт-препарат диклофенак натрію (Д-Na) в дозі 8 мг/кг (9,1 %), що складає відповідно 25,2 %, 65,3 %, 84,4 %, 78 %, 22,9 %. Максимальний відсоток пригнічення ексудативного запалення спостерігався при введенні мігрепіну в дозі 12,5 мг/кг. Підвищення дози не сприяло подальшому збільшенню антиексудативного ефекту, тому саме дозу 12,5 мг/кг вважаємо оптимальною.

З метою найбільш точного визначення механізму дії мігрепіну було вивчено його антиексудативну протизапальну активність на моделях карагенінового та зимозанового набряку стоп у лабораторних тварин [5]. Зіставлення протизапальної активності речовин на моделях карагенінового та зимозанового набряків дозволяє визначити механізм антиексудативної дії [7–12]. Відомо, що інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) активні на моделі карагенінового набряку і слабко пригнічують зимозанове запалення, а інгібітори ліпооксигенази (ЛОГ) — навпаки. Інгібітори ліпази пригнічують обидва види запалення [5]. Тому для визначення механізму антиексудативної дії мігрепіну були використані моделі карагенінового і зимозанового запалення. З даних літератури відомо, що в патогенезі розвитку карагенінового набряку у щурів у перші 30–90 хвилин беруть участь гістамін та серотонін, в інтервалі 1,5–2,5 годин — кініни, а в межах 2,5–5 годин — простагландини [1,5,8]. Тому для вивчення антиексудативної дії найбільш інформативною є модель карагенінового набряку стопи у щурів [8]. Для вивчення механізму антиексудативної дії мігрепіну також було використано модель зимозанового запалення у щурів у зв'язку з тим, що наявність протизапальної дії препарату на моделі зимозанового набряку свідчить про антиліпооксигеназний компонент (шляхом пригнічення лейкотрієнів) у механізмі антиексудативної дії.

Метою роботи було вивчення антиексудативної дії мігрепіну на різних моделях ексудативного запалення і визначення можливих механізмів його дії, а також вивчення впливу мігрепіну на процеси альтерації і проліферації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для визначення циклооксигеназного механізму антиексудативної дії мігрепіну використано модель карагенінового набряку. Досліди проведені на 24 щурах лінії WAG масою 180–200 г, яких було розподілено на 4 групи по 6 тварин

© *Сирова Г. О., 2009*

у кожній. До початку експерименту визначали вихідний об'єм стоп у щурів. Потім внутрішньошлунково вводили дослідні речовини, а через 1 годину — субплантарно-флоготропний агент 1 % розчин карагеніну об'ємом 0,1 мл. Об'єм стоп визначали в динаміці через 1, 2, 3, 24 та 48 годин за допомогою онкометра за О. С. Захаревським. Антиексудативну активність визначали у відсотках за здатністю зменшувати набряки стоп піддослідних тварин. Мігрепін вводили в дозі 12,5 мг/кг у вигляді 0,1 % завису на 3 % крохмальному слизу (I група). Препарати порівняння диклофенак натрію (Д – Na) та інгібітор ліпази дексаметазон (пригнічує обидва види запалення) було введено відповідно у дозах 8 мг/кг (II група) та 0,06 мг/кг (перерахована за допомогою коефіцієнту видової стійкості Риболовлєва Ю. Р., виходячи з доз для людини) [4] (III група) в аналогічних умовах. Контрольні тварини одержували крохмальний слиз у кількості 2 мл на 100 г ваги щура (IV група) в тих же умовах.

Для визначення ліпооксигеназного механізму дії використано модель асептичного ексудативного зимозанового запалення у щурів у зв'язку з тим, що зимозан сприяє утворенню і виділенню лейкотрієнтів, тому провокує локальну гостру запальну реакцію. Його вводили субплантарно з розрахунку 0,1 мл на тварину у вигляді 2 % суспензії (Sigma). Об'єм стоп вимірювали онкометром за О. С. Захаревським до введення флогогену і через 0,5; 1; 2; 3 години після цього. Як модельну речовину використано нордигідрогваяретову кислоту в дозі 400 мг/кг [5]. Антиексудативну активність визначали у відсотках за зменшенням набряків у дослідних тварин у порівнянні з контролем.

Досліди проведено на 30 щурах лінії WAG, яких було розподілено на V груп по 6 тварин у кожній. Тварини I групи одержували мігрепін (12,5 мг/кг), II групи — Д–Na (8 мг/кг), III групи — дексаметазон (0,06 мг/кг), IV групи — модельну речовину (400 мг/кг), а V група була контрольною (тваринам вводили 3 % крохмальний слиз об'ємом 2 мл на 100 г ваги щура). Всім тваринам дослідні препарати було введено внутрішньошлунково одноразово у вигляді 0,01–1 % завису на 3 % крохмальному слизу.

Антипроліферативні властивості вивчали на моделі «ватної гранульоми», антиальтеративні — на моделі експериментального запалення шкіри та підшкірної клітковини. Досліди проведено на 36 (по 6 тварин у групі) статевозрілих щурах лінії WAG обох статей (на 18 вивчали антипроліферативні (I–III) груп та на 18 — антиальтеративні (IV–VI груп) властивості). «Мігрепін» у дозі 12,5 мг/кг вводили щурам I та IV груп у вигляді 0,1 % завису на 3 % крохмальному слизу. Як референт-препарат використано Д–Na (8 мг/кг) (II і V груп), як контроль — 3 % крохмальний слиз (III і VI груп), які було введено в аналогічних умовах.

Всі досліди виконано згідно з існуючими рекомендаціями [5]. Щури утримувалися в умовах віварію згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин. Усі втручання проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2007).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням загальноприйнятих методів [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення наявності антициклооксигеназного компоненту в механізмі антиексудативної дії. Результати дослідів свідчать про значну антиексудативну дію мігрепіну на моделі карагенінового набряку стоп у щурів. Спостерігаються плавні динамічні показники з максимумом на 2 годині спостереження. Виходячи з динаміки антиексудативної активності препарату «Мігрепін», можна вважати, що механізм дії дослідженого препарату пов'язаний з пригніченням простагландинів (3 год), кінінів (2 год), гістаміну і серотоніну (1 год) (табл. 1). Відміче-

Таблиця 1

ВИВЧЕННЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗНОГО МЕХАНІЗМУ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН» НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ (n = 6)

Група	Умови дослідів, доза	Антиексудативна активність, %				
		1 год	2 год	3 год	24 год	48 год
I	Мігрепін (12,5 мг/кг)	50,0	66,7	55,0	33,3	3,0
II	Д – Na (8 мг/кг)	53,3	70,0	58,3	25,0	3,0
III	Дексаметазон (0,06 мг/кг)	63,3	83,3	70,0	38,3	28,3

но (протягом 24 годин) антиексудативний ефект мігрепіну, аналогічний Д–Na. Дексаметазон виявляє значну антиексудативну дію протягом 48 годин з максимумом на 2 годині спостереження. Одержані результати свідчать про те, що в механізмі антиексудативної дії мігрепіну має місце антициклооксигенний компонент.

Визначення наявності антиліпооксигеназного компоненту в механізмі антиексудативної дії. Одержані дані свідчать про значну антиексудативну дію модельної речовини (III група) та дексаметазону (VI група). Д–Na (II група) виявив незначну ліпооксигеназну активність, що пов'язано з його відомим механізмом дії (значне пригнічення циклооксигенази і незначне пригнічення ліпооксигенази).

При введенні препарату «Мігрепін» спостерігалася антиексудативна дія на рівні модельної речовини (протягом 1 та 2 годин спостереження) і дексаметазону (протягом 1,2 та 3 годин спостереження) (табл. 2). Значна антиексудативна дія мігрепіну на моделі зимозанового набряку свідчить про наявність антиліпооксигеназного компоненту у механізмі його дії.

Антипроліферативний вплив мігрепіну на запальний процес виявився несуттєвим (табл. 3). Вага ватної кульки з грануляційною тканиною статистично вірогідно не відрізняється від такої при застосуванні Д–Na, виявляючи тенденцію до зниження, яке не досягало статистично вірогідного ступеня.

Протизапальна дія мігрепіну на моделі альтеративного запалення проявлялася в динаміці спостереження по-різному. У контролі на патологію (VI група) протягом перших 2,5 годин спостерігається гіперемія ділянки введення розчину сечовини, іноді ціаноз, деяке западання поверхні — у 100 % тварин, при введенні мігрепіну — у 50 % випадків (IV група), а при введенні Д–Na — у 70 % (V група). Спостерігалася різниця у терміні появи початкового знешкодження: 2,5 години в контрольній групі і 24 години — в дослідній і групі порівняння. Під впливом мігрепіну спостерігалася максимальна площа некрозу (0,26 ± 0,03 мм^2), що статистично не відрізняється в першу добу від такої у контролі (0,23 ± 0,03 мм^2) і групі порівняння (0,31 ± 0,02 мм^2), але в наступні дні площа рани збільшувалася на 9 % у дослідній групі, а в контрольній групі — на 13 %, причому під впливом диклофенаку натрію — на 19,2 %. Загоєння у всіх трьох постановках дослідів закінчилося на 20-й день.

Таблиця 2

ВИВЧЕННЯ ЛІПООКСИГЕНАЗНОГО МЕХАНІЗМУ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН» НА МОДЕЛІ ЗИМОЗАНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ (n = 6)

Група	Умови дослідів, доза	Антиексудативна активність, %				
		0,5 год	1 год	2 год	3 год	6 год
I	Мігрепін (12,5 мг/кг)	22,1	47,4	57,9	44,2	38,9
II	Д–Na (8 мг/кг)	24,2	28,4	36,8	30,5	28,4
III	Нордигідрогваяретова кислота (400 мг/кг)	38,9	49,5	56,8	52,6	44,2
IV	Дексаметазон (0,06 мг/кг)	26,3	51,5	57,9	44,2	46,3

Таблиця 3

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН» НА ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ (n = 6)

Досліджувані показники	I група — мігрепін	II група — диклофенак натрію	III група — контроль на патологію
Вага ватної кульки на 7 добу, мг	29,8±1,1	34,2 ±2,5	38 ±4,9

ВИСНОВКИ

1. Препарат «Мігрепін» (внутрішньошлунково одноразово в дозі 12,5 мг/кг щурам) виявляє антиексудативну дію на моделях карагенінового і зимозанового запалення. Тому можна стверджувати, що механізм дії мігрепіну реалізується і циклооксигеназним і ліпооксигеназним шляхами.
2. На процеси альтерації і проліферації мігрепін впливає менш активно: уповільнює виразність місцевого ушкодження на початковому етапі запалення і пригнічує проліферативну реакцію лише у вигляді тенденції.
3. Перспективно провести біохімічні дослідження для підтвердження механізму антиексудативної дії мігрепіну.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Герасимова О.О., Яковлєва О.М., Шаповал О.М. Порівняльний аналіз антиексудативної дії нового препарату «Анальбен» та нестероїдних протизапальних засобів різних поколінь // Фармаком. — 2004. — №4. — С. 24–26.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Звягінцева Т.В., Киричок Л.Т., Сирова Г.О. та ін. Вивчення специфічної активності нової комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбомазепіну в експерименті // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2008. — №1. — С. 102–105.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. Т. 1. — Мн: Беларусь, 2000. — 495 с.
5. Стефанов О.В. Доклінічне дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2001. — 528 с.
6. Щокіна К.Г., Дроговоз С.М., Максимов Ю.М. Порівняння протиексудативної дії сучасних нестероїдних протизапальних засобів //Ліки. — 2004. — №3–4. — С. 34–40.
7. Catella-Lawson F. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase 2 on sodium balance termodynamics and vasoactive eicosanoids/J. of Pharmacol. and Experimental Therapeutics. — 1999. — №289. — P. 735–741.
8. Di Rosa M., Giround J.P., Willoughby D.A. Stadies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine //J. Pathol. — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.
9. Jannedohloand E.-L., Yue Q.-Y. Coxibs and the repating of reporting reactions // Med.Products Agency. — 2000. — №11. — P. 74–77.
10. Kolaczkowska E. Cyclooxygenases I Role in Intlammation//Cell Biol. — 2002. — №29. — P. 533–554.
11. Kolaczkowska E. Cyclooxygenases II Nonsteroidae antiinflommatory drugs as ther inhibitor// Cell Biol. — 2002. — №29. — P. 555–578.
12. Vane I.R., Bakhle I.S., Botting R.M. Cyclooxygenases I and II//Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol. — 1998. — №38. — P. 97–120.

УДК 615.24.244: 615.355

А.О. Сырова

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «МИГРЕПИН»

Препарат «Мигрепин» (внутрижелудочно однократно в дозе 12,5 мг/кг крысам) проявляет антиэкссудативное действие на моделях карагенинового и зимозанового воспаления. Поэтому можно считать, что механизм действия мигрепина реализуется и циклооксигеназным, и липооксигеназным путями. На процессы альтерации и пролиферации препарат влияет менее активно: замедляет степень местного повреждения на начальном этапе воспаления и угнетает пролиферативную реакцию лишь в виде тенденции.

Ключевые слова: препарат «Мигрепин»; противовоспалительное действие; воспаление

UDC 615.24.244: 615.355

G.O. Syrova

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ANTI–INFLAMMATORY EFFECT OF MIGREPINE

Migrepine (intragastrically, once 12,5 mg/kg for rats) possesses anti-exudative effect on the models of karageninic and zymosanic inflammation. The action of «Migrepine» is thought to be based on cyclooxygenase and lipooxygenase mechanisms. The influence of «Migrepine» on alteration and proliferation processes is less active. «Migrepine» decreases the extent of local injury on the initial stage of inflammation and shows proliferative reaction only as a tendency.

Key words: preparation «Migrepine»; anti-inflammatory effect; inflammation

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра товарознавства НФаУ
Тел: (0572) 67–91–80

Надійшла до редакції: 03.11.09

Фармацевтична хімія та фармакогнозія

Рецензенти рубрики:

Ковальов В. М.,
д. фарм. н., професор

Гризодуб О. І.,
д. хім. н., професор

Бондар В. С.
д. фарм. н., професор

УДК 615.32.16:615.276.382.739

З. Д. Исмаилова, Э. М. Мусаева, Э. А. Гараев, И. С. Мовсумов
Азербайджанский медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ КЕРМЕКА ПОЛУКУСТАРНИКОВОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Целью настоящего исследования является: сравнительное изучение антиоксидантной активности суммы флавоноидов из корней Limonium suffruticosum и препарата «Карсил». Флавоноид для фармакологических исследований получен разработанным нами методом. Исследования проводили на 20 беспородных собаках на модели перитонита, созданного по методу Ф.Ф. Усикова (1984). Животные были разделены на 4 группы. Динамику развития перитонита, а также влияние исследуемых препаратов на течение перитонита наблюдали в течение 72 ч. С этой целью из бедренной вены собак в интактном состоянии через 6, 24, 48 и 72 часа брали кровь и определяли продукты ПОЛ (ДК-диеновые конъюгаты и МДА-малоновый диальдегид). При этом установлено, что по антиоксидантной активности флавоноид из L. suffruticosum уступает препарату «Карсил». Изучение острой токсичности на белых мышах при внутрибрюшинном введении показало малую токсичность флавоноида из L. suffruticosum. ЛД$_{50}$ составляет 10–25 мг/кг.

Ключевые слова: Кермек полукустарниковый; Кермековые; флавоноиды; производные мирицетина; антиоксиданты

В последнее время флавоноидные соединения приобретают все большее значение как потенциальные биологически активные вещества, не обладающие токсическим действием [7, 13].

Диапазон фармакологического действия флавоноидов очень широк. Они находят применение при лечений заболеваний печени и желчного пузыря, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, злокачественных новообразований, при остеопорозах различной этиологии и др. [9].

Флавоноиды и родственные им вещества широко представлены среди растений флоры Азербайджана. Одним из таких растений является род Кермек (Limonium Mill.) сем. Кермековые (Limoniaceae). В Азербайджане Кермек представлен пятью видами. Одним из них является К. полукустарниковый (L. suffruticosum L.) — полукустарник высотой 20-50 см с довольно толстым корнем [12].

Флавоноиды L. suffruticosum представляются производными мирицетина (3,5,7,3′-4′-5′-гексаоксифлавон). Известно, что выраженность желчегонного и противовоспалительного эффекта флавоноидов зависит от количества гидроксильных групп в боковом фенильном радикале у агликонов, а также от природы углеводного остатка у гликозидов [5].

Препараты для фармакологических исследований, состоящие из производных мирицетина, получены разработанным нами методом [10]. Целью настоящего исследования является сравнительное изучение антиоксидантной активности суммы флавоноидов корней L. suffruticosum и известного препарата «Карсил», содержащего также сумму флавоноидов.

Антиоксидантные свойства исследуемых препаратов изучали на фоне перитонеальной интоксикации. Известно, что во время эндогенной интоксикации резко увеличиваются в крови и в тканях продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), что усугубляет течение эндотоксикоза. В связи с этим на фоне перитонеальной интоксикации целесообразно применение флавоноидов, т.к. установлена их высокая антиоксидантная активность, мембраностабилизирующая действие, улучшающая функции клеток и нормализующая метаболизм [2–4, 14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на 20 беспородных собаках массой 18–20 кг. Модель перитонита у них создавали по методу Ф. Ф. Усикова (1984) [11]. Животные были разделены на 4 группы по 5

© *З. Д. Исмаилова, Э. М. Мусаева, Э. А. Гараев, И. С. Мовсумов, 2009*

особей в каждой. Первая группа — интактный контроль, вторая группа — контрольная патология (животные, не получавшие никакого лекарства). Третья группа животных получала внутривенно 2 мл/кг препарата «Карсил». Четвертой группе животных внутривенно вводили сумму флавоноидов, полученных из L. suffruticosum (0,5 % 2 мл/кг). Динамику развития перитонита, а также влияние исследуемых препаратов на его развитие наблюдали в течение 72 часов. С этой целью из бедренной вены собак в интактном состоянии, а также через 6, 24, 48 и 72 часа брали кровь и определяли продукт ПОЛ (ДК-диеновые конъюгаты и МДА-малоновый диальдегид). Концентрацию ДК в крови определяли по методу А. М. Горячковского [6], а концентрацию МДА определяли в модификации Л. И. Андреевой с соавт.) [1]. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили непараметрическим методом Вилкоксона по модификации Т. Ф. Лакина [8] при помощи пакета программ «Statistica for Windows».

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Результаты опытов показали, что содержание ДК в крови собак в интактном состоянии составляет 1,62±0,165 у. е. В контрольной группе опытов развитие перитонита у собак приводило уже через 24 ч к увеличению концентрации ДК по сравнению с интактным состоянием на 60 %. Через 48 часов после развития патологии нарушения были более выраженными, концентрация ДК в крови составляла 14,42±0,53 у. е., через 72 часа состояние еще более усугубилось, при этом концентрация ДК составила 18,74±0,43 у. е.

В третьей группе экспериментов внутривенное введение карсила через 24 часа не оказало столь значительного влияния на концентрацию в крови ДК, через 48 часов после введения карсила эффект был более выраженным, концентрация ДК по сравнению с контрольной группой снизилась на 49 %, а по сравнению с интактной группой разница составляла 290 %. Через 72 часа от начала эксперимента концентрация ДК в крови собак резко снизилась и составила 2,64±0,405 у. е., в контрольной группе — 18,74±0,43 у. е. В четвертой группе опытов внутривенное введение флавоноида L. suffruticosum показало, что на ранних стадиях развития перитонита действие флавоноида на концентрацию ДК мало отличается от препарата «Карсил». Через 48 часов после введения флавоноида концентрация ДК в крови резко снизилась и составила 7,74±1,2 у. е., что на 46 % меньше, чем в контрольной группе (14±42 ±0,53 у. е.).

Результаты сравнительного изучения препарата «Карсил» и флавоноида L. suffruticosum показали, что в терминальной стадии развития экспериментального перитонита оба исследуемых препарата снижают концентрацию в крови начального продукта ПОЛ — ДК, но флавоноид L. suffruticosum уступает карсилу по активности. Если концентрация ДК в крови в контрольной группе сотавляла 18,74±0,43 у. е., то после введения флавоноида и карсила она составила 7,68±1,69 и 2,64 ±0,405 у. е. соответственно.

Динамика изменений конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) была следующей. В крови интактных собак концентрация МДА составляла 6,34±0,69 ммоль/мл. В контрольной группе в реактивной фазе перитонита (24 ч) по сравнению с интактной группой концентрация МДА увеличилась на 377 %, составляя 3026±24,59 ммоль/мл. В токсической фазе перитонита (48 ч) концентрация МДА в крови продолжала повышаться и достигла 36,9±1,8 ммоль/мл, что по сравнению с показателями интактных животных больше на 482 % ($p < 0,01$). В терминальной фазе перитонита (72 ч) концентрация МДА в крови контрольной группы животных по сравнению с интактной группой увеличилась на 578 %. Таким образом, результаты опытов показали, что увеличение концентрации МДА находится в прямой зависимости от фазы перитонита, нарастая по мере усугубления патологии. Опыты показали, что внутривенное введение карсила на фоне перитонита существенно снимает интенсивность повышения МДА лишь через 48 часов после начала эксперимента. При этом по сравнению с контрольной группой снижение концентрации МДА составило 60 %. Через 72 часа после начала эксперимента действие карсила на содержание МДА в крови собак было более выраженным. Если в контрольной группе животных в этот период концентрация МДА составляла 43±1,85 ммоль/мл, то у животных, получавших карсил, этот показатель был значительно ниже и составлял 18,8±1,305 ($p < 0,01$), что на 78 % ниже, чем в контрольной группе.

Введение флавоноида L. suffruticosum животным с экспериментальной патологией через 24 ч после начала опыта незначительно влияло на концентрацию МДА. На вторые сутки (48 ч) после введения флавоноида отмечено снижение концентрации МДА в крови на 26 %. Если в контрольной группе в эту фазу перитонита содержание МДА в крови составляло 36,9±1,89 ммоль/мл, то в опытах с введением флавоноида этот показатель составлял 27,38±4,36 ммоль/мл. Более значительное действие флавоноида на содержание МДА было отмечено через 72 ч от начала эксперимента. При

Таблица

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ L. SUFFRUTICOSUM И ПРЕПАРАТА «КАРСИЛ» НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЙ МДА (МОЛЬ/КГ) НА ФОНЕ ПЕРИТОНИТА

Группы эксперимента	Статистические данные	Интактное состояние	Время исследования			
			6ч	24 ч	48 ч	72 ч
Контрольная группа	M±m	6,34±0,69	–	30,26±2,459	36,9±1,89	43±1,85
	Min	4,5	–	22,3	30,3	36,5
	Max	8,3	–	36,4	40,7	47,4
	P <	–	–	0,01	0,01	0,01
Сумма флавоноидов из Limonium suffruticosum	M±m	6,34±0,69	–	30,31±3,89	27,38±4,36	22,36±3,99
	Min	4,5	–	17,5	15,3	10,1
	Max	8,3	–	39,5	38,0	31,6
	P <	–	–	0,01	0,01	0,01
Препарат «Карсил»	M±m	6,34±0,69	–	31,2±3,84	14,94±1,90	18,86±1,305
	Min	4,5	–	18,6	10,6	16
	Max	8,3	–	39,1	21,5	23,6
	P <	–	–	0,01	0,01	0,01

этом по сравнению с контрольной группой концентрация МДА в крови у собак, которым вводили флавоноид, была ниже на 48 %, чем в контрольной группе, но на 19 % выше, чем у собак, получавших карсил.

Результаты опытов на модели перитонеальной интоксикации показали, что сумма флавоноидов, полученных из L. suffruticosum, по антиоксидантной активности уступает препарату «Карсил» (таблица).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что повышение продуктов ПОЛ (ДК и МДА) находится в прямой зависимости от фазы перитонеальной интоксикации, увеличиваясь по мере ее углубления.
2. Сумма флавоноидов, полученных из L. suffruticosum, снижает на модели перитонита концентрацию в крови ДК и МДА.
3. Сравнительное изучение антиоксидантной активности суммы флавоноидов, полученных из L. suffruticosum, и препарата «Карсил» показало, что флавоноид уступает ему по активности.
4. Изучение острой токсичности флавоноида L. suffruticosum показало его малую токсичность ($ЛД_{50}$ = 1025 мг/кг).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Андреева Л.И., Кожемякин Я.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов вместе с тиобарбитуровой кислотой//Лабор. дело. — 1988. — №11. — С. 41–43.
2. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра. В кн.: Биоантиоксиданты Тез. докладов Междунар. конф. — М:, 1998. — С. 1–2.
3. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени//Фармакол. и токсикол. — 1988. — №1. — С. 89–93.
4. Гавриленко Г.А., Демин В.В. Применение комплекса антиоксидантов для лечения эндотоксикозов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей//Вестник хирургии. — 1998. — №2. — С. 60–63.
5. Георгиевский В.П., Комиссаренко М.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск, 1990. — 336 с.
6. Горячковский А.М. Клиническая химия. — Одесса: Астропринт, 1994. — С. 364.
7. Захаров А.М., Боряев К.И. Поиски флавоноидоносных растений во флоре некоторых районов Киргизии и Казахстана//Растит. ресурсы. — 1966. — Т.11, вып.3. — С. 14–27.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. В 2-х т. — М.: Новая Волна, 2001. — Т.1. — 539 с.; 2002. — Т.2. — 608 с.

10. Пат. I 20070176 Азербайджанская республика. Способ получения суммы флавоноидов / Э. А. Гараев, И. С. Мовсумов.
11. Усиков Ф. Ф. Хирургическая модель гнойного перитонита // Хирургия, — 1984. — № 9. — С.127–134.
12. Флора Азербайджана. — Баку: Изд-во Акад. наук Азерб. ССР, 1957. — Т.7. — 646 с.
13. Чумбалов Т. К. Химическое исследование дубильных и сопутствующих веществ некоторых растений Казахстана: автореф. дис. ... доктора хим. наук. — Ташкент, 1966. — 26 с.
14. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. The effects of plant flavonoides on mammalian cells implications for inflammaty on heart diseases and cancer // Pharmacol. Rev. — 2000. — Vol.52. — P. 673–751.

УДК 615.32.16:615.276.382.739

З. Д. Ісмаїлова, Е. М. Мусаєва, Е. А. Гараєв, І. С. Мовсумов

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ФЛАВОНОЇДІВ КЕРМЕКА НАПІВКУЩОВОГО, ЯКИЙ РОСТЕ В АЗЕРБАЙДЖАНІ

Останнім часом флавоноїдні сполуки набувають все більшого значення як потенційні біологічно активні речовини, які не чинять токсичної дії.

Метою даного дослідження є порівняльне вивчення антиоксидантної активності суми флавоноїдів коріння Limonium suffruticosum і препарату «Карсил». Флавоноїд для фармакологічного дослідження одержано розробленим нами методом. Дослідження проводили на 20 безпородних собаках на моделі перитоніту, створеного за методом Ф. Ф. Усикова (1984). Тварини були розподілені на 4 групи. За динамікою розвитку перитоніту, а також впливом досліджуваних препаратів на перебіг перитоніту спостерігали протягом 72 год. З цією метою з кульшової вени собак в інтактному стані через 6, 24, 48 і 72 години брали кров і визначали продукти ПОЛ (ДК-дієнові кон'югати; МДА-малоновий діальдегід). При цьому було встановлено, що за антиоксидантною активністю флавоноїд з L. suffruticosum поступається препарату «Карсил». Вивчення гострої токсичності на білих мишах при внутрішньоочеревинному введенні показало малу токсичність флавоноїду з L. suffruticosum. $ЛД_{50}$ складає 10–25 мг/кг.

Ключові слова: Кермек папівкущовий; Кермекові; флавоноїди; похідні мірицитину; антиоксиданти

UDC 615.32.16:615.276.382.739

Z. D. Ismailova, E. M. Musayeva, E. A. Garayev, I. S. Movsumov

STUDING OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF FLAVONOIDS LIMONIUM SUFFRUTICOSUM, GROWING IN AZERBAIJAN

The purpose of the research is: comparing research of antioxidant activities of sum flavonoids of Limonium suffruticosum with medicine Karsil. Flavonoid, for pharmacological researches, was received by our methods. The research was make on 20 not purebred dogs on model of peritonitis, of F. F. Usikova created on a method (1984). Animals have been divided into 4 groups. Dynamics of development of a peritonitis, and also influence of investigated objects on current of a peritonitis observed during 72 ч. With this purpose from a femoral vein of dogs in intact a condition in 6, 24, 48 and 72 hours took blood and defined products the peroxides oxydisers lipids (dien conjugate and malon dialdehide). Thus it is established, that on antioxidant activity, flavonoid from L. suffruticosum concedes to medicine Karsil. Studying of sharp toxicity on white mice at intrabelly introduction has shown small toxicity of flavonoid from L. suffruticosum. LD_{50} is 10-25 mg/kg.

Key words: Limonium suffruticosum L., Limoniaceae, flavonoids, mirisetin, antioxidants

Адреса для листування:
Азербайджан, Аз 10-22,
г. Баку, ул. Бакиханова, 23.
Азербайджанский медицинский университет,
кафедра общей и токсикологической химии,
e-mail: eldargar@mail.ru

Надійшла до редакції: 30.10.09

УДК 547.193: 015.25.07

В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, С. О. Васюк, О. О. Тарханова
Запорізький державний медичний університет

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПІПЕРИДИНІЮ 2-[5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО]АЦЕТАТУ В СУБСТАНЦІЇ

Розроблено методику кількісного визначення піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в субстанції методом неводного потенціометричного титрування.

Ключові слова: піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат; неводне потенціометричне титрування; кількісне визначення

ВСТУП

Сучасна медицина та фармація потребують впровадження нових малотоксичних і високоефективних вітчизняних лікарських засобів. Різноманітні гетероциклічні системи є основою багатьох лікарських засобів. Серед цих систем особливу увагу привертають похідні 1,2,4-триазолу. З літературних джерел відомо [6], що тіо-, аміно- та галогенопохідні 1,2,4-триазолу є біологічно активними сполуками. На основі S-заміщених 1,2,4-триазолу синтезовано багато нових сполук [1, 2, 3, 5], які проявляють різні види фармакологічної активності.

Попередні дослідження довели [3, 5], що піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат проявляє високу противірусну активність; крім того відомо, що ця сіль виявляє високу антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу дію. Нами також розроблені методики якісного та кількісного визначення піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в розчині [4]. Для подальшого впровадження даної речовини ми вважали за доцільне розробити методику її кількісного визначення. Тому метою нашої роботи була розробка методики кількісного визначення піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в субстанції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводились на базі фізико-хімічної лабораторії Запорізького державного медичного університету. Потенціометричне титрування є об'ємно-аналітичним методом, в якому еквівалентна точка визначається по різкій зміні потенціалу індикаторного електроду поблизу точки еквівалентності. При потенціометричному титруванні для визначення концентрації досліджуваної речовини використовують звичайні методи об'ємного аналізу в неводному середовищі. В усіх випадках потенціал електроду, зануреного в розчин, вказує на концентрацію іона, який визначається в розчині і дозволяє встановити еквівалентну точку при тій чи іншій аналітичній реакції. Субстанцію піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату у кількості 0,200 г розчиняють, якщо необхідно, при нагріванні у 50 мл кислоти ацетатної безводної. Розчин охолоджують і титрують 0,1 М розчином кислоти хлорної потенціометрично, використовуючи систему скляного та хлорсрібного електродів. 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної відповідає 20,025 мг піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Об'єм титранту в точці еквівалентності $V_{екв}$ при потенціометричному титруванні визначали за графіком (V; $\Delta E/\Delta V$), де: V — об'єм доданого титранту; ΔE — зміна електрорушійної сили (е. р. с.); ΔV — відповідний приріст об'єму титранту. Титрування проводили тричі. За результатами титрування розраховували відсотковий вміст піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в субстанції за формулою 1 та знаходили середнє трьох визначень відсоткового вмісту.

$$C\,\% = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 100}{a}, \qquad (1)$$

де: V — об'єм титранту;

© В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, С. О. Васюк, О. О. Тарханова, 2009

T — титр за речовиною (піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат), що визначається (0,020025г/мл);

K_n — коефіцієнт поправки (1,0544);

a — наважка піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату, г.

Результати титрування наведені в табл. 1–3. Визначення об'єму титранту в точці еквівалентності проводили за відповідними графіками (рис. 1–3).

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ТИТРУВАННЯ ПІПЕРИДИНІЮ 2-[5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО]АЦЕТАТУ, НАВАЖКА 0,1961 г

a	*V*, мл	Δ*V*	*E*, mB	Δ*E*	Δ*E*/Δ*V*
0,1961	0		1,51		
	1,00	1	1,38	0,13	0,13
	2,00	1	1,20	0,18	0,18
	3,00	1	0,98	0,22	0,22
	4,00	1	0,52	0,46	0,46
	5,00	1	-0,30	0,82	0,82
	6,00	1	-0,77	0,47	0,47
	7,00	1	-1,13	0,36	0,36
	8,00	1	-1,51	0,38	0,38
	8,20	0,20	-1,64	0,13	0,65
	8,40	0,20	-1,78	0,14	0,70
	8,60	0,20	-1,94	0,16	0,80
	8,80	0,20	-2,34	0,40	2,00
	9,00	0,20	-2,99	0,65	3,25
	9,20	0,20	-3,66	0,67	3,35
	9,40	0,20	-4,16	0,50	2,50
	9,80	0,40	-4,43	0,27	0,68
	10,00	0,20	-4,48	0,05	0,25
	11,00	1	-4,67	0,19	0,19
	12,00	1	-4,76	0,09	0,09

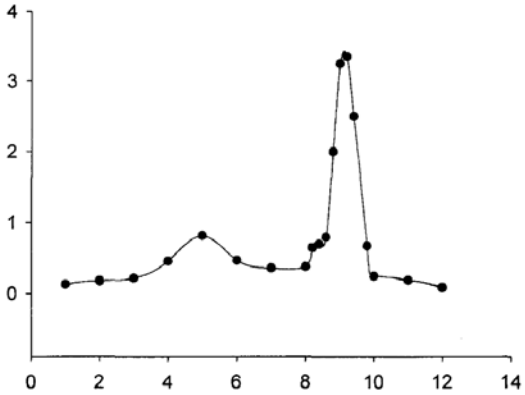


Рис. 1. *Залежність зміни електрорушійної сили від об'єму титранту, наважка піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату 0,1961 г.*

$V_{екв}$ = 9,20 мл
С % = 99,53 %

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ ТИТРУВАННЯ ПІПЕРИДИНІЮ 2-[5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО]АЦЕТАТУ, НАВАЖКА 0,2072 г

a	*V*, мл	Δ*V*	*E*, mB	Δ*E*	Δ*E*/Δ*V*
0,2072	0		2,01		
	1,00	1	1,81	0,20	0,20
	2,00	1	1,63	0,18	0,18
	3,00	1	1,47	0,16	0,16
	4,00	1	1,30	0,17	0,17
	5,00	1	1,08	0,22	0,22
	6,00	1	0,89	0,19	0,19
	7,00	1	0,67	0,22	0,22
	8,00	1	0,43	0,24	0,24
	9,00	1	-0,11	0,54	0,54
	9,20	0,20	-0,32	0,21	1,05
	9,40	0,20	-0,88	0,56	2,80
	9,60	0,20	-1,54	0,66	3,30
	9,80	0,20	-2,24	0,70	3,50
	10,00	0,20	-2,97	0,73	3,25
	10,20	0,20	-3,41	0,44	2,20
	10,40	0,20	-3,57	0,16	0,80
	11,00	0,60	-3,67	0,10	0,17
	12,00	1	-3,77	0,10	0,10
	13,00	1	-3,82	0,05	0,05

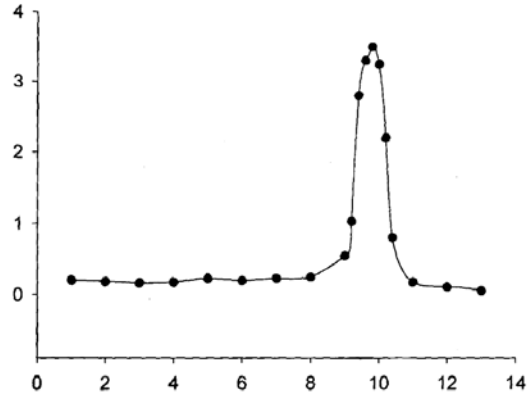


Рис. 2. *Залежність зміни електрорушійної сили від об'єму титранту, наважка піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату 0,2072 г.*

$V_{екв}$ = 9,80 мл
С % = 99,86 %

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ ТИТРУВАННЯ ПІПЕРИДИНІЮ 2-[5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО]АЦЕТАТУ, НАВАЖКА 0,2158 г

a	*V*, мл	Δ*V*	*E*, mB	Δ*E*	Δ*E*/Δ*V*
0,2158			1,33		
	1,00	1	1,15	0,18	0,18
	2,00	1	0,93	0,22	0,22
	3,00	1	0,71	0,22	0,22
	4,00	1	0,35	0,36	0,36
	5,00	1	-0,05	0,30	0,30
	6,00	1	-0,32	0,37	0,37
	7,00	1	-0,63	0,31	0,31
	8,00	1	-1,01	0,38	0,38
	9,00	0,20	-1,09	0,08	0,40
	9,20	0,20	-1,19	0,10	0,50
	9,40	0,20	-2,29	0,10	0,50
	9,60	0,20	-1,55	0,26	1,30
	9,80	0,20	-2,06	0,51	2,55
	10,00	0,20	-2,63	0,57	2,85
	10,20	0,20	-3,24	0,61	3,05
	10,40	0,20	-3,73	0,49	2,45
	10,60	0,20	-4,07	0,34	1,70
	10,80	0,20	-4,18	0,11	0,55
	11,00	0,20	-4,27	0,09	0,45
	12,00	1	-4,31	0,04	0,04
	13,00	1	-4,35	0,04	0,04

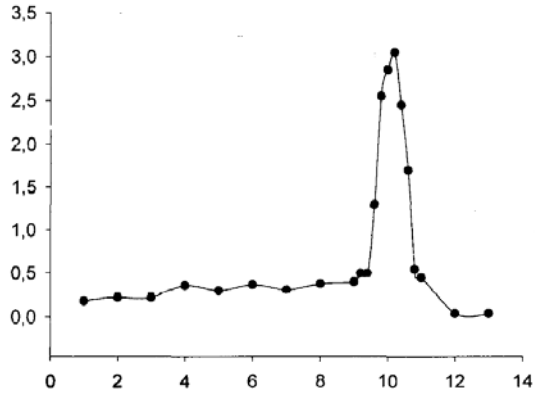


Рис. 3. *Залежність зміни електрорушійної сили від об'єму титранту, наважка піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату 0,2158 г.*

$V_{екв}$ = 10,20 мл
С % = 99,79 %

За результатами кількісного визначення піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в кожному експерименті встановлено середнє значення відсотка діючої речовини в субстанції:

$$C\,\% = \frac{99{,}53 + 99{,}86 + 99{,}79}{3} = 99{,}73\,\%.$$

ВИСНОВОК

Проведено кількісне визначення піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в субстанції методом неводного потенціометричного титрування.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Експериментальне вивчення гіпохолестеринемічної дії деяких заміщених 1,2,4-триазолу / [Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. Г. Каплаушенко та ін.] // Запорожский мед. журн. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 103–106.
2. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану: дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2006. — 207 с.
3. Пат. 36330 Україна, С 07 D 249/00; А 61 К 31/41. Похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють противірусну активність по відношенню до вірусів курячих ембріонів/ [Є. Г. Книш, В. В. Парченко, О. І. Панасенко та ін.] — Заявл. 22.04.2008; опубл. 27.10.2008. — Бюл. № 20.
4. Противірусна активність солей 2-(5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетатних кислот/[В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш та ін.] // Фармац. журн. — 2008. — Вип. 6. — С. 79–85.
5. Синтез ряду амідів і гідразидів 2-(4-R-5-R1-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетатних кислот/ А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. часопис. — 2008. — Вип. 4 (8). — С. 6–9.
6. Якісне та кількісне визначення піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в 1 % та 2,5 % розчинах/ В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш та ін. // Запорожский мед. журн. — 2009. — Т. 11, № 3. — С. 111–113.

УДК 547.193: 015.25.07

В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш, С. А. Васюк, О. А. Тарханова

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИПЕРИДИНИЯ 2-[5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО]АЦЕТАТА В СУБСТАНЦИИ

Разработана методика количественного определения пиперидиния 2-[5-(фуран-2-ил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в субстанции способом неводного потенциометрического титрования.

Ключевые слова: пиперидиний 2-[5-(фуран-2-ил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат; неводное потенциометрическое титрование; количественное определение

UDC 547.193: 015.25.07

V. V. Parchenko, O. I. Panasenko, E. G. Knysh, S. O. Vasyuk, O. O. Tarkhanova

WORKING OUT OF METHODS QUANTITATIVE DETERMINATION PIPERIDINIY 2-[5-(FURAN-2-IL)-4-PHENIL-1,2,4-TRIAZOL-3-ILTHIO]ACETATE IN THE SUBSTANCE

The methods of quantitative determination of piperidiniy 2-[5-(furan-2-il) — 4-phenil-1,2,4-triazol-3-ilthio]acetate in substances have been worked out, with use of nonaqueous potentiometric titration.

Key words: piperidiniy 2-[5-(furan-2-il)-4-phenil-1,2,4-triazol-3-ilthio]acetate; nonaqueous potentiometric titration; quantitative determination

Адреса для листування:
69060, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
ЗДМУ, кафедра токсикологічної та неорганічної хімії (тел. 061234-22-61)

Надійшла до редакції: 04.11.09

УДК 547.792.057

А. Г. Каплаушенко

Запорізький державний медичний університет

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Проведено аналіз і узагальнення літературних джерел, що містять дані відносно методів синтезу 1,2,4-триазол-3-тіонів, які містять різноманітні замісники при N_1, N_4, C_5-атомах триазолового циклу. Проаналізовані умови проведення синтезу відповідних 3-тіопохідних 1,2,4-триазолу.

Ключові слова: 1,2,4-триазоли; методи синтезу; тіотриазолін

ВСТУП

1,2,4-Триазоли представляють собою велику групу гетероциклічних сполук з високими показниками фармакологічної активності.

Ядро 1,2,4-триазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів з протигрибковою (флуконазол, інтраконазол), антидепресивною (тразодон, альпразолам), гепатопротекторною, ранозагоювальною та противірусною (тіотриазолін) активністю. Але за останні роки відсутні матеріали, які б узагальнювали методи отримання тіопохідних 1,2,4-триазолу, що стало метою нашої роботи.

Виходячи з задач дослідження, нами зроблена спроба узагальнити літературні дані по методах синтезу 3-тіопохідних 1,2,4-триазолів за останні роки.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Існуючі методи одержання 1,2,4-триазолін-3-тіонів полягають у циклізації 2-ацилгідразинокарботіоамідів, тіонуванні 1,2,4-триазолів, а також у перегрупуванні деяких гетероциклів.

Найбільш доступним методом синтезу 3-тіопохідних 1,2,4-триазолу є циклізація 2-ацилгідразинокарботіоамідів. Останні отримують декількома методами. Один з таких методів обумовлює взаємодію ацилгідразидів з калію тіоціанатом у кислому середовищі [34, 35] (рис. 1). У роботі [24] відповідні 2-ацилгідразинокарботіоаміди одержують дією тіосемикарбазиду на хлорангідриди карбонових кислот. Реакцію проводять у середовищі піридину з наступним випаровуванням розчинника в вакуумі (рис. 1).

У випадку, коли необхідно синтезувати 1,2,4-триазол-3-тіони з замісниками в положенні 4 і 5, для отримання 2-ацилгідразинокарботіоамідів діють відповідними ізотіоціанатами на гідразиди кислот [18, 19, 26, 28, 32, 37, 39, 45]. Реакцію проводять, як правило, в спиртовому середовищі, при цьому найчастіше використовують етанол, пропанол або ізопропанол (рис. 1).

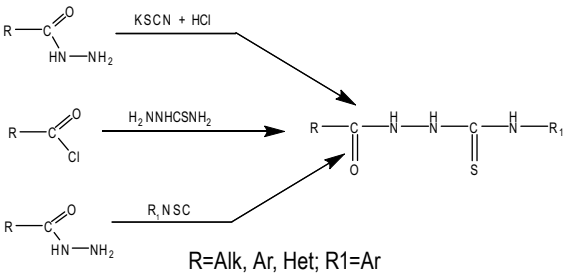


Рис. 1. *Методи синтезу 2-ацилгідразинокарботіоамідів.*

Циклізація ацилтіосемикарбазидів при дії різних циклізуючих агентів проходить неоднозначно. Дія на 2-ацилгідразинокарботіоаміди концентрованої сульфатної кислоти приводить до утворення відповідних 1,3,4-тіодіазолів [23, 42]; дія бромціану з подальшою обробкою реакційної суміші лугами приводить до утворення суміші 2-R-1,3,4-оксадіазолу і 2-R-5-алкілтіо-1,3,4-оксадіазол-2-тіону [34]. 2-Ацилгідразинокарботіоаміди циклізуються у відповідні похідні 1,2,4-триазол-3-тіону лише при обробці розчинами лугів [6, 8–15, 17, 19, 20–22] або розчином натрію етилату [40, 44] з подальшою нейтралізацією реакційної маси розчинами слабких органічних кислот, наприклад, ацетатною кислотою. Процеси циклізації в таких випадках проводять у водних або спиртових середовищах (рис. 2).

Оригінальним методом синтезу [42] 5-заміщених 2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів є циклодегідратація N^1-дитіоестерів гетерилкарбоксагідразонів у метанолі під дією лугів (рис. 2).

© А. Г. Каплаушенко, 2009

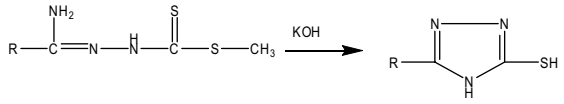


Рис. 2. *Синтез 5-заміщених 2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів циклодегідратацією N^1-дитіоестерів гетерилкарбоксагідразонів.*

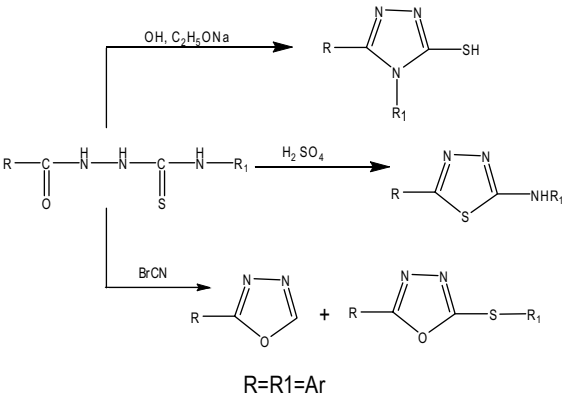


Рис. 3. *Схема взаємодії 2-ацилгідразинокарботіоамідів з різними циклізуючими реагентами.*

У роботі [35] наведено синтез 5-заміщених 2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів взаємодією естерів карбонових кислот з гідразинокарботіоамідом у присутності натрію метаноляту (рис. 4).

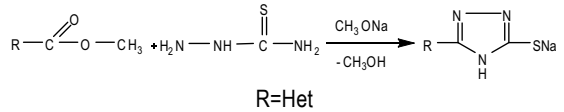


Рис. 4. *Схема синтезу 5-заміщених 2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів взаємодією естерів карбонових кислот із гідразинокарботіоамідом у присутності натрію метаноляту.*

Деякі вчені [29, 30, 39] синтезували 5-феніл-4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіони взаємодією відповідних гідразидів кислот з алілізотіоціанатом і подальшою циклізацією проміжних 1-гідразинокарботіоамідів у лужному середовищі. При дії на 5-феніл-4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіон йоду була отримана суміш, що складалася з 6-йодметил-3-феніл-5,6-дигідротіазоло [2,3-c]-1,2,4-триазолу та 6-йод-3-феніл-6,7-дигідро-5H-1,2,4-[3,4-b]-1,3-тіазину (рис. 5).

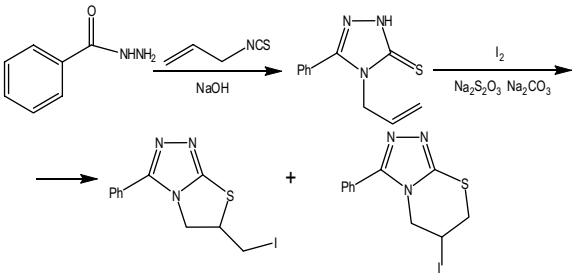


Рис. 5. *Схема синтезу і подальшої циклізації 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіону.*

Як показано в роботі [27], для синтезу 5-(5-R-4-R_1-1,2,4-триазоліл-3-тіометил)-1,2,4-триазолін-3-тіонів можна використовувати заміщені 1,2,4-триазол-3-тіонів. При їх алкілуванні етиловим естером бромацетатної кислоти отримують етиловий естер 5-R-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіоацетатної кислоти. Останній під дією водного розчину гідразину в спиртовому середовищі перетворюється на відповідний гідразид.

У подальшому при взаємодії гідразиду 5-R-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіоацетатної кислоти з арилізотіоціанатами в етанолі отримують 2-(5-R-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіоацетил)-гідразинокарботіоаміди, які циклізуються при одногодинному нагріванні під дією двонормального водного розчину натрію гідроксиду в похідні 5-(5-R-4-R_1-1,2,4-триазоліл-3-тіометил)-1,2,4-триазолін-3-тіону (рис. 6).

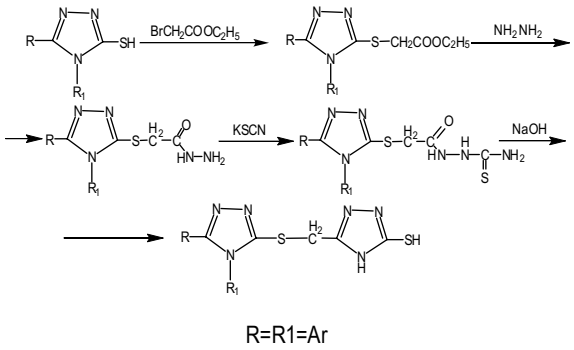


Рис. 6. *Синтез 5-(5-R-4-R1-1,2,4-триазоліл-3-тіометил)-1,2,4-триазолін-3-тіонів.*

У літературі закордонних учених [3, 31, 36, 41] наведено метод синтезу 1,2,4-триазолін-3-тіонів перегрупуванням інших гетероциклів. Автори стверджують, що як вихідні речовини для синтезу 1,2,4-триазолін-3-тіонів можуть слугувати 5-R-1,3,4-оксадіазол-2-тіони. При взаємодії 5-R-1,3,4-оксадіазол-2-тіонів з первинними амінами на першій стадії відбувається розкриття оксадіазолового циклу і утворення відповідного 2-ацилгідразинокарботіоаміду, який залежно від циклізуючого агента (концентрована сульфатна кислота або 20 % водний розчин калію гідроксиду) може перетворюватися відповідно на похідні 5-R-2-алкіламіно-1,3,4-тіадіазолу або 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіону (рис. 7).

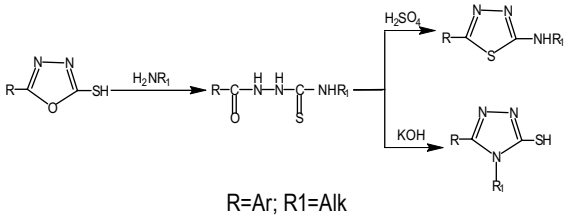


Рис. 7. *Схема синтезу похідних 1,2,4-триазол-3-тіону і 2-алкіламіно1,3,4-тіадіазолу з оксадіазолів.*

Класичною методикою синтезу 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів[1, 7, 15, 43]є взаємодія гідразидів кислот з арил(алкіл)ізотіоціанатами. При цьому з високими виходами утворюються відповідні 1-арил(алкіл)-2-ацилгідразинокарботіоаміди. Останні під дією лугів циклізуються (рис. 8).

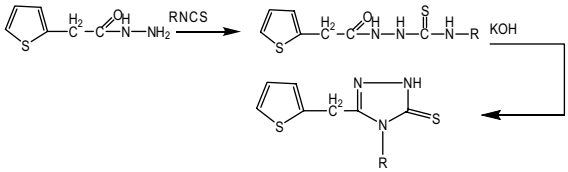


Рис. 8. *Синтез 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів з 1-арил (алкіл)-2-ацилгідразинокарботіоамідів.*

Відомий також метод синтезу 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів з естерів ацилгідразинодитіокарбамінових кислот [24, 25, 38]. Метод базується на тому що на відповідні естери ацилгідразинодитіокарбамінових кислот при нагріванні первинними амінами утворюють 4,5-дизаміщені 1,2,4-триазол-3-тіони (рис. 9).

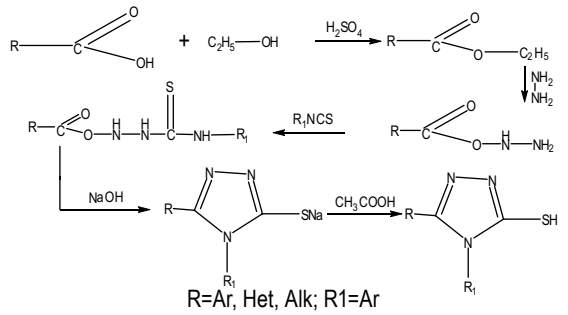


Рис. 9. *Синтез 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів з естерів ацилгідразинодитіокарбамінових кислот.*

Для синтезу 2,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів використовують реакцію галогенангідридів кислот з N^2-R-гідразинокарботіоамідами [16]. Проміжні ацилN^2-R-гідразинокарботіоаміди циклодегідратацією в лужному середовищі перетворюють на 2,5-дизаміщені 1,2,4-триазол-3-тіони (рис.10).

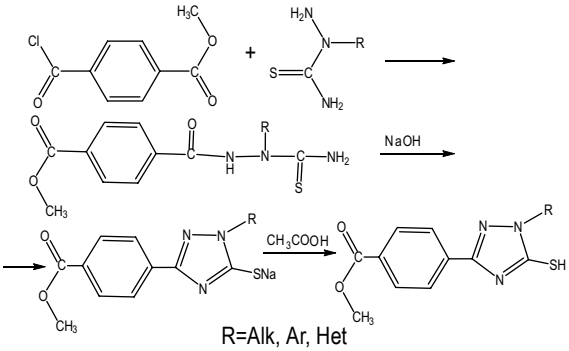


Рис. 10. *Синтез 2,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів.*

У патенті [4, 5] наводиться метод синтезу 1-алкіл-1Н-1,2,4-триазол-3 (4Н)-тіону взаємодією 1-алкіл-1-Н-1,2,4-триазолу з сіркою в лужному середовищі при температурі 70°С (рис. 11).

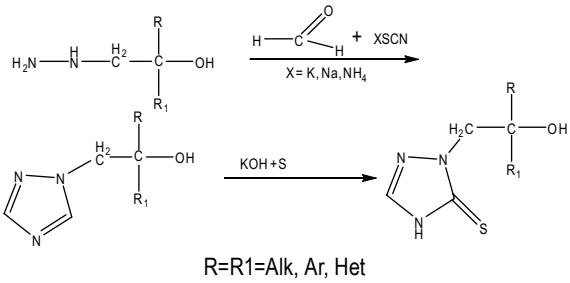


Рис. 11. *Хімізм отримання 1-алкіл-1Н-1,2,4-триазол-5 (4Н)-тіонів.*

Відомий також метод синтезу 3-тіо-1,2,4-триазолів [33] взаємодією 1-алкіл-1-Н-1,2,4-триазол-5-олів і сіркою в диметилформаміді при 150°С (рис. 12).

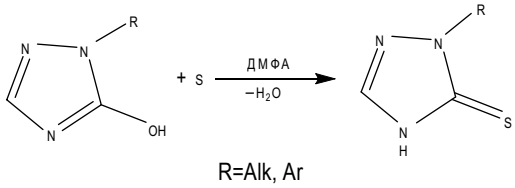


Рис. 12. *Схема синтезу 1-алкіл-1Н-1,2,4-триазол-5 (4Н)-тіонів.*

Тіопохідні 1,2,4-триазолів можуть бути одержані також тіонуванням 1 або 4 заміщених 1,2,4-триазолів [2, 39] надлишком сульфуру. Реакцію проводять при нагріванні реакційної суміші до 200°С в N-метилпіролідоні або при 70°С у присутності калію гідроксиду. Будова синтезованих сполук була підтверджена зустрічним синтезом (рис. 13).

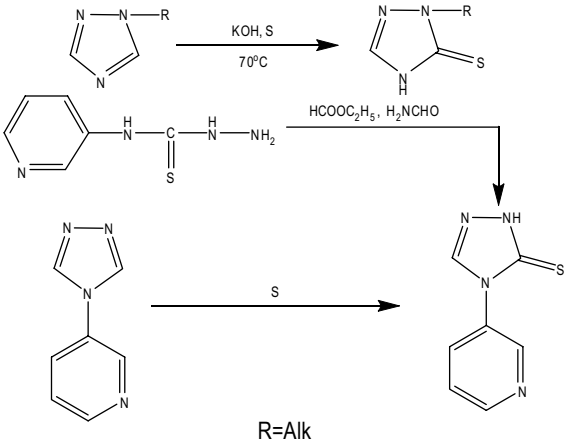


Рис. 13. *Тіонування 1 і 4 похідних 1Н-1,2,4-триазолу.*

ВИСНОВОК

Проведено аналіз і узагальнені літературні дані щодо біологічної активності та методів синтезу 1,2,4-триазол-3-тіонів, які мають практичне застосування як лікарські засоби чи створюють передумови для їх створення. Проаналізовані умови проведення синтезу відповідних 3-тіопохідних 1,2,4-триазолу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей серед похідних 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіонів/С. М. Куліш, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш та ін. //Хист: Всеукр. мед. журн. молодих учених. — 2007. — Вип. 9. — С. 157.
2. Заявка 19744706 Германия МПК[6] С 07 D 249/12, А 01 N 43/653. Verfahren zur Herstellung von Triazolinthion-Derivaten/ J. Manfred, D. Erdman. — № 1974476.6; заявл. 10.10.97; опубл. 15.04.99.
3. Заявка 19839688 Германия МПК[6] С 07 D 249/12, С 07 С 33/50. Verfahren zur Herstellung von Triazolinthion-Derivaten/J. Manfred, D. Erdman. — № 19839688.0; заявл. 01.09.98; опубл. 15.04.99.
4. Заявка 2005126222/04 Россия МПК[7] С 07 D 233/30. Замещенные 1-(2-феноксиэтил) — 1,2,4-триазолы, способы их получения, фунгицидные и нематоцидные композиции на их основе/С. В. Попков, Л. В. Коваленко. — № 2005126222/04; заявл. 18.08.05; опубл. 27.02.07.
5. Заявка 2361003 Великобритания, МПК[7] С 07 D 249/12, А 61 К 31/4196. Novel compounds/A. B. AstraZeneca, P. Cage, B. Teobald. — № 0008464.0; заявл. 07.04.2000; опубл. 10.10.01, НПК С 2 С.
6. Изучение некоторых особенностей синтеза и биологической активности в ряду замещенных 4-амино, 3-моно-(3,5-дибром)- 1,2,4-триазолов и 5-R-2,4-дигидро-1,2,4,-триазол-3-тионов/ В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, Ю. В. Маковик и др.// Матеріали до міжвуз. наук. конф. студентів та молодих учених Вінницького нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова : тези доп. — Вінниця, 2005. — С. 6–7.
7. Изучение синтеза и биологической активности новых 1Н-1,2,4-триазольных соединений / Liu Jian-Bing, Zhao Guo-Feng, Lee Yu-Chang, Jin Gui-Yu// Gaogeng xuexiao huaxun xuebao. — Chem. J. Chin. Univ. — 2001. — Vol. 22, № 10, Suppl. — P. 96–99.
8. Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г., Панасенко О. І. 5-Нітрофеніл-2Н-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатні кислоти та їх естери як біологічно активні сполуки // Мед. хімія. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 92–94.
9. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-триазоліл-3-тіонів: дис. ... канд. фармац. наук/А. Г. Каплаушенко. — К., 2006. — 201 с.
10. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)- 4-феніл-1,2,4-триазоліл-3-тіону: дис. ... канд. фармац. наук / Ю. В. Маковик. — К., 2008. — 223 с.
11. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис. ... доктора фармац. наук. — К., 2005. — 396 с.
12. Парченко В. В., Маковик Ю. В., Каплаушенко А. Г. 5-Гетерил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионы — основы для поиска биологически активных веществ // Матеріали наук. конф. студентів та молодих учених за міжнар. участі / Вінницький нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова : тези доп. — Вінниця, 2004. — С. 28.
13. Парченко В. В., Маковик Ю. В., Каплаушенко А. Г. Пошук біоактивних сполук серед похідних 5-гетерил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів//Матеріали наук.-практ. конф. [«Внесок молодих учених у медичну науку»]: тези доп. — Х., 2003. — С. 49.
14. Парченко В. В. Синтез и биологическая активность S-замещенных 5-(2-фурил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона / В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш //Актуальні питания фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2004. — Вип. XIII. — С. 241–244.
15. Парченко В. В. Синтез и биологическая активность некоторых алкилпроизводных 5-фуран-2-ил-4-фенил-2,4-дигидро-(1,2,4)-триазол-3-тионов /В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш//Актуальні питания фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2005. — Вип. XIV. — С. 263–266.
16. Перспективное направление поиска биологически активных веществ среди 5-R-2,4-дигидро-3-тиоуксусных кислот и их солей/В. В. Парченко, Ю. В. Маковик, А. Г. Каплаушенко, А. Н. Лесничая // Матеріали наук.-практ. конф. [«Актуальні проблеми клінічної, експериментальної профілактичної медицини та стоматології»] : тези доп. — Донецьк, 2004. — С. 185–186.

17. Перспективы синтеза новых биоактивных производных 4-амино, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолов и 5-R-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионов/В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, Ю. В. Маковик и др. // Междунар. сб. Всеукр. науч.-практ. конф. по созданию, исследованию и апробации новых лек. средств [«Лекарства — человеку»] : тези докл. — Х., 2005. — С. 316.
18. Поиск биологически активных веществ среди производных 3-R-1,2,4-триазолин-5 тионов/А. И. Панасенко, В. В. Парченко, Ю. В. Маковик и др. // Актуальні питания фармац. та мед. науки та практики. — Запоріжжя, 2003. — Вип. Х. — С. 77.
19. Синтез биологически активных веществ на основе 3-моно и 3,4-дизамещенных 1,2,4-триазолин-5 тионов/А. И. Панасенко, В. В. Парченко, Ю. В. Маковик и др. // Актуальні питания фармац. та мед. науки та практики. — Запоріжжя, 2003. — Вип. Х. — С.77.
20. Синтез и биологическая активность производных 4-амино, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолов и 5-R-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионов / В. В. Парченко, Ю. В. Маковик, А. Г. Каплаушенко и др. // Матеріали III міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених. — Ужгород, 2005. — С. 71.
21. Синтез і біологічна активність 5-R-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів та 4Н-1,2,4-триазол-4-амінів/В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, Ю. В. Маковик та ін. // Матеріали VI Нац. з`їзду фармац. України, Харків, 28–30 вер. 2005 р. — Х., 2005. — С. 110.
22. Синтез замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов / Т. Р. Овсепян, Э. Р. Диланян, А. П. Енгонян и др. // ХГС. — 2004. — № 9. — С. 1377–1381.
23. Синтез новых производных 1,2,4-триазолин-3-тионов и 1,3,4-оксодиазолов на основе тио- и сульфанилпропионовых кислот/С. М. Ерина, В. В. Ермолаева, Д. Б. Кобылинский и др. // Совр. проблемы естествознания: биология и химия : сб. тез. обл. науч. конф. студ., аспирантов и молодых ученых. — Ярославль: Изд-во Ярослав. гос. ун-та, 1999. — С. 42–43.
24. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-R-1,2,4-триазол-3-тіону, 4-феніл-5-R-1,2,4-триазол-3-тіону, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолу та їх похідних / С. М. Куліш, Є. С. Пругло, Р. О. Щербина, А. М. Лісничa // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2006. — Вип. XVII. — С. 220.
25. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность производных 5-(2-фурил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона/В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш и др. // Материалы Всеукр. науч. — практ. конф. с междунар. участием [«Лекарства — человеку»]. — Х., 2004. — С. 111–112.
26. Синтез, хімічні перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості серед похідних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіону та 4-феніл-5-R-1,2,4-триазол-3-тіону/С. М. Куліш, Ю. В. Маковик, В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко // Тези доп. 75-ї міжвуз. наук. конф. — Івано-Франківськ, 2006. — С. 24.
27. Чепель П. В. Синтез, перетворення та біологічна активність у ряді похідних 1,2,4-триазолу: Дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2003. — 155 с.
28. Шевченко І. М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N- і S-заміщених моно- і біциклічних азагетероциклів: Дис. ... канд. фармац. наук. — Запоріжжя, 1999. — 150 с.
29. Шмыгарев В. И., Ким Д. Г. Изучение продуктов йодоциклизации 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона // ХГС. — 2004. — № 8. — С. 1241–1245.
30. Шмыгарев В. И., Ким Д. Г. Неожиданное направление йодоциклизации 3-аллилтио-5-фенил-4Н-1,2,4-триазола // ХГС. — 2004. — № 9. — С. 1391–1395.
31. Abdelal Ali M. M., Kheira Samy M. M., Badria Farid A Synthesis of certain 2-substituted-4-substitutedmethyl thiazole derivatives as potential antitumor agents // Sci. Pharm. — 1997. — Vol. 65, № 3. — P. 99–108.
32. Li Xin-Zhi, Si Zong-Xing. Синтез и биологическая активность 3-(2-фурил) — 4-арил-1,2,4-триазолин-5-тионов // Youji huaxue=Chin. J. Org. Chem. — 2002. — Vol. 22, № 3. — P. 178–182.
33. Mavrova A., Wesselinova D. Syntheses and cytotoxicity of new diastereomeric 1-(2-thienyl)-2-(1,2,4-triazole-3-yl) alkanols // Докл. Болг. АН. — 2003. — №7. — С. 59–64.
34. Mekuskiene G., Tumkevicius S., Vainilavicius P. 5-(4,6-Diphenyl-2-pyrimidinyl)-1,3,4-oxa (thia) diazoles and 1,2,4-triazoles // J. Chem. Res. Synap. — 2002. — № 5. — P. 213–215.
35. Mekuskiene G. Synthese und Eigenschaften von 5-(4,6-diphenyl-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazolin-3-thion und sienen Derivaten/ G. Mekuskiene, P. Gaidelis, P. Vainilavicius // Pharmazie. — 1998. — Vol. 53, № 2. — P. 94–96.

36. Mekuskiene G. 5-(4,6-diphenyl-2-pyrimidinyl)-1,3,4-oxa(thia)diazoles and 1,2,4-triazoles / G. Mekuskiene, S. Tumkevicius, P. Vainilavicius // J. Chem. Res. Synap. — 2002. — № 5. — P. 213-215.
37. Studies, reactivity, and tuberculostatic activity of 4-hydroxyalkyl-5-pyrazinyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiones/H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopec // Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. — Gdansk, Poland, 2004. — Vol. 179, № 12. — P. 2519–2526.
38. Synthesis and antimicrobial activity of 2,4-dihydro-4-benzyl-5-(isomeric pyridyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones/R. Iqbal, N. H. Rama, N. Ahmad et al.//Ind. J. Chem. B. — 1998. — Vol. 37, № 5. — P. 506–509.
39. Synthesis and antimicrobial properties of new 4-(alkylidene/arylidene) amino-5-(2-furanil)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and 6-aryl-3-(2-furanil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][l,3,4]thiadiazines / N. Ergenc, N. Ulusoy, G. Capan et al.//Arch. Pharm. — 1996. — Vol. 329, № 8–9. — P. 427–430.
40. Synthesis of new 5-substituted 1,2,4-triazole-3-thione derivatives / H. Foks, A. Czarnocka-Janowicz, W. Rudnicka, H. Trzeciak//Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. — 2000. — Vol. 164. — P. 67–81.
41. Synthesis of triazolyl-oxadiazolyl and fnd thiadiazolylbenzofuran of potential biological activity/S. M. S. Atta, N. M. Fawzy, F. A Ahmed. et al.//Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. — 2002. — Vol. 117, № 4. — P. 863–875.
42. Temple C. Triazoles-1,2,4. — N. Y.: J. Wiley and Souns, 1981. — Vol. 37. — 719 p.
43. Wang Zhongyi, Shi Haoxin, Shi Haijian. Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring // Synth. Commun. — 2001. — Vol. 31, № 8. — P. 2841–2848.
44. Wu Tai-Xing. Простой метод синтеза оснований Шиффа 4-амино-5-алкил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона/Wu Tai-Xing, Li Zhong-Jie, Zhao Jin-Cai // Gaogeng xuexiao huaxun xuebao = Chem. J. Chin. Univ. — 1998. — № 10. — P. 1617–1619.
45. Zhang Zi-yi, Dong Heng-shan, Guan Zuo-wu. Stadies on thiosemicarbazides and related heterocycles (XXVI) Synthesis of 3-[5′-amino-l′-(4″-chlorophenil)-l′,2′,3′-triazol-4′-yl]-4-aryl-1,2,4-triazoline-5-thiones // Chem. Res. Chin. Univ. — 1997. — Vol. 13, № 1. — P. 27–33.

УДК 547.792.057

А. Г. Каплаушенко

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ

Проведен анализ и обобщены литературные источники, которые содержат данные относительно методов синтеза 1,2,4-триазол-3-тионов, содержащих различные заместители при N_1, N_4, C_5-атомах триазолового цикла. Проанализованы условия проведения синтеза соответствующих 3-тиопроизводных 1,2,4-триазола.

Ключевые слова: 1,2,4 - триазолы; методы синтеза; тиотриазолин

UDC 547.792.057

A. G. Kaplaushenko

SYNTHESIS METHODS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONS

The analysis is carried out and literature original sources are generalized. Literature original sources are contained information about 1,2,4-triazol-3-tions synthesis methods, which are contained various assistants at N1, N4, C5-atoms of triazol cycle. Conditions of synthesis of corresponding 1,2,4-triazols' 3-thioderivatives are carried out.

Key words: 1,2,4-triazols; synthesis methods; thiotriazol

Адреса для листування:
69035, м. Запоріжжя, вул. Зернова 30, кв. 6.
Тел. (0612) 33-61-97.
E-mail: kaplaushenko@ukr.net

Надійшла до редакції: 29.10.09

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–11 сторінок), присвячені біофармацевтичним дослідженням лікарських препаратів, експериментальній фармакології, біохімії, фармакогнозії та фармхімії. Перевага в опублікуванні надається статтям, які містять дані щодо використання результатів біологічних, біохімічних, фармакологічних і біофармацевтичних досліджень.
2. Текст статті друкується кеглем № 14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: індексу УДК, ініціали та прізвища всіх авторів (рівняти по лівому краю), назва організацій (курсив, рівняти по лівому краю), в яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подаються окремими рядками), назва статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), анотація укр. мовою (по центру: АНОТАЦІЯ; з абзацу: текст анотації; з абзацу: Ключові слова: перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8. Далі з абзацу (через пропущений рядок) починається текст статті.
3. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті і виділяти обов'язкові структурні елементи:
   - 3.1. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими або практичними питаннями.
   - 3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано вирішення даної проблеми і на які спирається автор.
   - 3.3. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття.
   - 3.4. Формулювання цілей (завдання) статті.
   - 3.5. Викладення основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів.
   - 3.6. Висновки з проведеного дослідження та перспективи подальшиого розвитку даного напрямку.
   - 3.7. Перелік використаних джерел інформації, розташованих за алфавітом (спочатку — роботи вітчизняних авторів, потім — зарубіжних). Цитовані джерела позначаються у тексті цифрами (у квадратних дужках). Джерел інформації має бути не менше п'яти; оформдення — за останніми вимогами ВАК.
4. Стаття супроводжується трьома анотаціями: українською (на початку статті, якщо вона написана українською мовою), російською та англійською (в кінці статті). Анотації повинні містити: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів, назву статті, ключові слова. Зразок оформлення анотацій:

УДК	UDC
Инициалы и фамилия авторов	L. P. Dorokhova
НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	DIRECTIONS OF THE ARTICLE
АННОТАЦИЯ	RESUME
Текст (с абзаца)	The view the constant
Ключевые слова	Key words

5. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (версія не пізніше 11); ISIS draw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (версія не пізніше 11); рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300–600dpi Gray Scale (256 градацій сірого), JPG не менше 1 Мб. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см. Кожон рисунок, діаграма, таблиця подається в окремому файлі.
6. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
7. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотньому боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.
9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовок. На полях рукопису необхідно вказати місце розташування рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
10. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах. Один екземпляр друкується так, як передбачено автором розташування всього графічного і текстового матеріалу. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами і оформляється окремо: текст, рисунки, діаграми, схеми.
11. Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» з підписом відповідальної особи НФаУ).
12. До статті на окремому аркуші та в електронному вигляді додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.
13. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
14. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
15. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті (або на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
16. Статті приймаються відповідальним секретарем журналу Загайко А. Л.
    К. т. (057) 706-30-99, (050) 653-02-42. E-mail: azagayko@mail.ru .

ЗМІСТ

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Використання тесту «Розчинення» в дослідженнях еквівалентності препарату-генерика «Інтагра ІС»

З. О. Гіхер, А. В. Єгорова, Г. В. Анельчик, М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк 4

Дослідження впливу твину-80 на кінетику вивільнення екстракту хлорофіліпту густого з мазі на гідрофільній основі

В. В. Ковальов, В. О. Грудько, В. І. Чуєшов 10

Використання тесту «Розчинність» для оцінки біоеквівалентності твердих лікарських форм

О. С. Данькевич, Н. Ф. Орловецька 15

Біофармацевтичні дослідження мазі для лікування алергічних захворювань шкіри

О. А. Рубан, А. П. Краснопьорова, Є. В. Гладух 20

Біофармацевтичні дослідження супозиторіїв із парацетамолом 0,250 ex tempore

Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, О. С. Смирнова, Ю. С. Лисогор 25

ФАРМАКОЛОГІЯ

Вивчення ранозагоювальної активності олії кісточок винограду на моделі опікових ран

Л. М. Вороніна, А. Л. Загайко, О. В. Файзуллін, Бакір Махер Назен 30

Експериментальне вивчення протизапальної дії препарату «Мігрепін»

Г. О. Сирова..... 35

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Изучение антиоксидантной активности флавоноидов кермека полукустарникового, произрастающего в Азербайджане

З. Д. Исмаилова, Э. М. Мусаева, Э. А. Гараев, И. С. Мовсумов 40

Розробка методики кількісного визначення піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату в субстанції

В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, С. О. Васюк, О. О. Тарханова 44

Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів

А. Г. Каплаушенко 48

СОДЕРЖАНИЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТА-ГЕНЕРИКА «ИНТАГРА ИС»
З.А.Гихер, А.В.Егорова, А.В.Анельчик, Н.Я.Головенко, И.Ю.Борисюк 4

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТВИНА-80 НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЭКСТРАКТА ХЛОРОФИЛЛИПТА ГУСТОГО ИЗ МАЗИ НА ГИДРОФИЛЬНОЙ ОСНОВЕ
В.В.Ковалев, В.А.Грудько, В.И.Чуешов 10

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРИМОСТЬ» ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
О.С.Данькевич, Н.Ф.Орловецкая 15

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ
Е.А.Рубан, А.П. Красноперова, Е.В.Гладух 20

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ПАРАЦЕТАМОЛОМ 0,250 г EX TEMPORE
Т.Г.Ярных, В.Н.Чушенко, Е.С.Смирнова, Ю.С.Лысогор 25

ИЗУЧЕНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА НА МОДЕЛИ ОЖОГОВЫХ РАН
Л.Н.Воронина, А.Л.Загайко, А.В.Файзуллин, Бакир Махер Назен 30

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «МИГРЕПИН»
А.О.Сырова 35

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ КЕРМЕКА ПОЛУКУСТАРНИКОВОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В АЗЕРБАЙДЖАНЕ
З.Д.Исмаилова, Э.М.Мусаева, Э.А.Гараев, И.С.Мовсумов 40

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИПЕРИДИНИЯ 2-[5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО]АЦЕТАТА В СУБСТАНЦИИ
В.В.Парченко, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, С.А.Васюк, О.А.Тарханова 44

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ
А.Г.Каплаушенко 48

CONTENS

THE «DISSOLUTION» TEST USE IN GENERIC DRUG INTAGRA IC EQUIVALENCE STUDY
Z.O.Gikher, A.V.Yegorova, G.V.Anelchik, M.Ya.Golovenko, I.Yu.Borisyuk 4

INVESTIGATION OF TWEEN-80 INFLUENCE ON RELEASE CHLOROFILLIPT EXTRACT RICH FROM HYDROPHILIC BASE OINTMENT
V.V.Kovalyev, V.O.Grudko, V.I.Chuyeshov 10

APPLICATION OF «SOLUBILITY» TEST FOR ESTIMATION BIOEQUIVALENCE OF SOLID MEDICINAL FORMS
O.S. Dan'kevich, N.F. Orlovetskaya 15

BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF OINTMENT FOR ALLERGIC DISEASES TREATMENT
O.A.Ruban, A.P.Krasnopyorova, E.V.Gladukh 20

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF SUPPOSITORIES WITH PARACETAMOL 0.250 EX TEMPORE
T.G.Yarnykh, V.M.Chushenko, O.S.Smirnova, Yu.S.Lysogor 25

STUDY OF WOUND — HEALING ACTION OF GRAPE SEED OIL ON THE MODEL BURNED WOUNDS
L.M.Voronina, A.L.Zagayko, O.V.Faisullin, Bakir Maher Nazen 30

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ANTI–INFLAMMATORY EFFECT OF MIGREPINE
G.O.Syrova 35

STUDING OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF FLAVONOIDS LIMONIUM SUFFRUTICOSUM, GROWING IN AZERBAIJAN
Z.D. Ismailova, E.M. Musayeva, E.A. Garayev, I.S. Movsumov 40

WORKING OUT OF METHODS QUANTITATIVE DETERMINATION PIPERIDINIY 2-[5-(FURAN-2-IL)-4-PHENIL-1,2,4-TRIAZOL-3-ILTHIO]ACETATE IN THE SUBSTANCE
V.V.Parchenko, O.I.Panasenko, E.G.Knysh, S.O.Vasyuk, O.O.Tarkhanova 44

SYNTHESIS METHODS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONS
A.G.Kaplaushenko 48

Для нотаток

Для нотаток

Літературний редактор: А. Л. Красникова
Комп'ютерне верстання: М. Ю. Волощук
Коректор: А. Л. Красникова

Підписано до друку 15.12.2009 р. Формат 60х84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умв. др. арк. 9,3. Облік-вид. арк. 10,76
Тираж 1500 пр.

Редакція: ПП «Фармітек»
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна 40, а/с 4163
Тел./факс. (057)717-89-00
E-mail: provisor_editor@ukr.net,
chief_editor@megapolis.kharkov.ua
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»