

**СЬОГОДЕННЯ ТА МАЙБУТНЄ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ УКРАЇНИ.
СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТА ПРОМИСЛОВОГО
ВИРОБНИЦТВА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ.
БІОТЕХНОЛОГІЯ У ФАРМАЦІЇ**

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ З АМІКСИНОМ

Бабій О.В.^{1,2}, Турянська Г.М.²

¹Вінницький медичний коледж ім. акад. Д.К.Заболотного,

²Одеський національний університет ім. І.І.Мечнікова

В наш час у світі набуває актуальності проблема поширення вірусних інфекцій. За даними ВООЗ майже 90% населення Землі заражено вірусом герпесу у вигляді латентної інфекції [1]. У типових випадках простий герпес виявляється висипкою, яка складається з напівсферичних згрупованих везикул розміром 1,5-2,0 мм на тлі еритеми та набряку шкіри. Серед герпесу шкіри та слизових оболонок розрізняють: герпес губ, герпетичний фарингіт, стоматит, оперізуючий лишай.

На українському фармацевтичному ринку для лікування герпетичної інфекції зовнішніх покривів представлені такі противірусні препарати: мазі „Герпевір”, „Ацикловір”, „Гель Веру-Мерц Серол” та мазь „Віферон”, яка є також і імуномодулятором, за рахунок діючої речовини – інтерферону людського рекомбінантного альфа -2.

Недоліки, характерні для екзогенного інтерферону: алергенність, токсичність, мутагенність, виробка антитіл у відповідь на введення інтерферону.

Альтернативним шляхом, позбавленим цих недоліків, є стимуляція в організмі ендогенних інтерферонів.

Аміксин є одним із індукторів інтерферону ендогенного походження, який має високу біологічну активність, низьку токсичність, добре поєднується з терапевтичними засобами [2,3].

Переваги препарату місцевого застосування над таблетованою формою аміксину:

1. Більш швидка дія препарату в порівнянні з пероральним застосуванням, що дозволяє уникнути цілого ряду негативних наслідків – інактивації або зниження активності лікарської речовини в результаті першого пасажу та хімічної обробки в шлунку, а також розвитку гастроінтестинальних побічних реакцій;

2. Зниження медикаментозного навантаження на організм – можливість зниження призначеної дози препарату відбувається завдяки зменшенню його кількості під впливом метаболічних процесів;

3. Можливість негайного припинення лікування при розвитку алергічних реакцій;

4. Стабільна концентрація діючої речовини в уражених ділянках.

Тому було вирішено створити нову лікарську форму зовнішнього застосування, зокрема мазь з аміксином.

Для виготовлення мазі використовували гідрофільні (поліетиленоксидна та желатино-гліцерінова основи), ліпофільні (вазелінова, гідрогенізовані жири) та дифільні основи (ланоліново-вазелінові основи, емульсійні основи - вазеліну, емульгатора Т-2, води очищеної). Вибір мазевої основи було проведено з врахуванням структурно-механічних властивостей (в'язкість, пластичність, текучість, тиксотропність), абсорбуючої здатності, хімічної стійкості, індиферентності у фармакологічному відношенні, збереження початкового значення рН шкіри (5,5 од.) або слизової оболонки, швидкості і повноти вивільнення аміксину. Основа повинна не забруднювати одяг, не бути надмірно липкою, легко змиватися за допомогою мила і без нього. Для подальшого вивчення були відібрані поліетиленоксидні (ПЕО-400, ПЕО-1500 і ПЕО-4000) основи, так як інші мазеві композиції не відповідали органолептичним і технологічним параметрам (утворювалась щільні карамелеподібні маси, або більш м'які за консистенцією, які розтікалися по поверхні, неоднорідність змішування тощо).

Вибір оптимального способу введення аміксіну в основу проводився експериментальним шляхом. Найоптимальнішим виявився шлях введення аміксіну в основу по типу суспензії. В якості допоміжних речовин використовували: ретинол ацетат, масляний розчин - для покращення загоювання; олійний розчин м'яти перцевої, яка має відволікаючий ефект. Вивчення вивільнення аміксіну із різних основ було проведено методом прямої дифузії і дифузії через біологічну мембрану. Метод прямої дифузії в агаровий гель. Лікарська речовина вивільнюється з мазі, дифундує в агаровий гель, утворюючи з ним забарвлену зону. Оцінка вивільнення аміксіну проводилась візуально за розміром діаметрів забарвлених зон контактуючого середовища. Отримані результати піддали математично-статистичній обробці.

Дифузія через біологічну мембрану. Результат оцінювався візуально по залишку маzewої маси на мембрані і по зміні забарвлення діалізату в порівнянні з вихідним розчином. По зміні забарвлення діалізату (рожеве забарвлення) можна говорити про те, що дана лікарська речовина – аміксин вивільняється з основ та проходить через напівпроникні мембрани. Найповніше та найшвидше аміксин вивільнявся з мазі на поліетиленоксидній основі. Перевірка мазей на стабільність методом центрифугування з поступовим збільшенням кількості обертів. Найстабільнішою є мазь на поліетиленоксидній основі (перше розшарування відбулося при швидкості 7000 об/хв.)

Важливим показником якості, який впливає на стабільність лікарського препарату і характеризує фізико-хімічні процеси, що відбуваються в ній (деструкція окремих компонентів, взаємодія інгредієнтів), та фармакологічну дію, є значення рН. Тому нами було проведено вивчення рН водних витягів мазей (потенціометричний метод, ДФУ п.2.2.3 С.17) безпосередньо після приготування і в процесі зберігання при різних температурах.. Водні витяги усіх зразків мали слабокислу реакцію. При зберіганні мазей при кімнатній температурі показник рН дещо знижувався, що свідчить про активізацію окисних процесів в мазах. Отримані результати були ураховані нами при розробці рекомендацій щодо умов їх зберігання. За розміром часточок, однорідністю змішування, значенням середньої маси, значенням рН водних витягів всі зразки виготовлених мазей відповідають вимогам нормативної документації.

Висновки:

1. Для виготовлення мазі з аміксіном доцільно використовувати поліетиленоксидні основи.
2. Найбільший ступінь вивільнення лікарської речовини з основи має мазь з аміксіном на поліетиленоксидній основі
3. Найбільш швидко відбувається дифузія аміксіну з мазі на поліетиленоксидній основі.
4. Отримані мазі з аміксіном є стабільні, рН середовище водного витягу слабокисле, тобто можна передбачити, що мазь не буде викликати біль при нанесенні її на уражені ділянки шкіри та слизової оболонки.

Література:

1. health.unian.net/ukr/detail/187393
2. Мухина З.Н. Обоснование перспектив использования индукторов интерферона в составе комбинированных лекарственных препаратов.// Новые фармакологические средства.: матер. 14 научно-практической конференции – Санкт-Петербург, 2002 – с.78-79.
3. Vyzhlova E.N., Andronova V. L., Galegov G.A., Malinovskaja V.V., Synergistic antiherpesvinal combination of alpha interferon and nucleoside analog on pyrophosphate analog in relation to herpes simplex virus in cell culture in vitro // J. of interferon and cytokine research. – 2007 - с.77

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ-МАСКИ З БОДЯГОЮ ДЛЯ ОБЛІЧЧЯ

Баранова І.І., Башура О.Г., Гладух Є.В.
Національний фармацевтичний університет

Метою нашої роботи було розробка оригінального складу засобу з бодягою для обличчя. Даний засіб у першу чергу рекомендується по догляду за жирною проблемною шкірою. У якості активної речовини нам була обрано бодяга (*Spongilla lacustris*), яка є представницею типу кремневих губок. Ефективна дія бодяги у тому, що при розтиранні на шкіри гілочки кремнезему активно упродовжуються у верхній шар епідермісу, миттєво викликаючи розширення капілярів. При застосуванні бодяги відбувається локальне звільнення аутоактивних кінінів, гістаміну, прстагландинів, які сприяють загоєнню пошкоджених тканин, розсмоктуванню рубців і утілень (фітопілінг), а так само відновлює місцевий імунітет і захисні функції шкіри.

Однак, при використанні безпосередньо порошку бодяги можливий подразнюючий ефект на слизові оболонки очей та носу у зв'язку з високою летючістю та хімічним складом даної речовини. На наш погляд найбільш оптимальним є створення засобів з бодягою м'якої форми випуску. Необхідно відмітити, що у доступних джерелах літератури практично відсутні наукові дослідження з фізико-хімічних та фармакологічних властивостей бодяги.

Першим етапом наших досліджень було вивчення складу, фізико-хімічних властивостей та технологічних параметрів порошку бодяги. Вивчено наступні технологічні показники порошку бодяги – питому та насипну масу, об'ємну вагу, вологість, пористість, порізність та вільний об'єм шару. На підставі отриманих даних нами було розроблено та затверджено технічні умови «Бодяга косметична» (ТУ У 05.0-30192477-002).

У зв'язку з тим, що порошок бодяги мав дуже високу розпилюваність раціонально вводити його до основи, попередньо змішуючи з розчинником. У результаті комплексних досліджень (визначення крайового кута змочування, осмотичної активності, структурно-реологічних показників) нами було обрано гліцерин.

Наступним етапом було розробка стабільної основи з задовільними споживчими властивостями. Засіб рекомендується використовувати по догляду за жирною проблемною шкірою, тому нами було обрано гелева система.

При визначенні оптимального складу гелевої основи нами були досліджені різні за природою та походженням гелеутворювачі: «Aristoflex AVC», «Rapithix A-60», «Salcare-80», «Structure XL», «AMAZE XT», ксантан, камедь рідкого дерева, камедь гуару, пектин яблучний, натрію альгінат та їх комплекси в різному співвідношенні. Оптимальне співвідношення гелеутворювачів у комплексах було визначено раніше на підставі проведених фізико-хімічних та реологічних досліджень гелевих основ. До одержаних, за певними умовами, гелевих основ додавали концентрат бодяги у гліцерині у постійній концентрації та проводили дослідження за структурно-механічними показниками. Були одержані однорідні гелі темно-зеленого кольору зі специфічним запахом бодяги. В результаті спостереження за зразками протягом 1,5 років було відмічено, що ряд зразків розшарувалися, або структурна в'язкість гелів різко зменшилася, що пов'язано з хімічним складом бодяги та поведінкою гелеутворювачів у водних системах протягом тривалого зберігання.

На підставі мікробіологічних досліджень у якості консерванту був обрано бронітрол.

Для подальших досліджень нами було обрано гель на основі комплексного сополімеру «Aristoflex AVC», який характеризується кращими фізико-хімічними та реологічними показниками і вищими споживчими характеристиками.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ З НАСТОЙКОЮ ЛИСТЯ КАШТАНУ КІНСЬКОГО

Башура А.О., Половко Н.П.

Національний фармацевтичний університет

Фармакотерапія захворювань венозної системи — одна з актуальних проблем сучасної медицини і фармації. За даними МОЗ України, на частку хвороб системи кровообігу доводиться 55% усіх випадків смерті й 32% інвалідності. За останні 10 років захворюваність в Україні хворобами системи кровообігу виросла на 76%. Різні прояви венозних патологій спостерігаються в 50–60% дорослого населення розвинених країн. Венозна недостатність — серйозне, широко розповсюджене захворювання із прогресивним плином, високим рівнем ризику небезпечних ускладнень, яке представляє собою не тільки важливу медичну, але й серйозну соціальну проблему. Незважаючи на досить широкий вибір лікарських та лікувально-профілактичних косметичних засобів для догляду за шкірою ніг при патології венозного кровообігу, розробка нових, більш ефективних і діючих препаратів є актуальною проблемою сучасної фармації. Оскільки венозні захворювання – це хронічні захворювання, що вимагають комплексного лікування, представляє інтерес корекція фітопрепаратами. Рослинні препарати мають широкий діапазон терапевтичної активності, здатність впливати на мембранні структури, високу біодоступність, м'якість дії, низьку токсичність і ін. За результатами попередніх досліджень встановлено, що настойка листя каштану кінського виявляє капилляррозміцнюючу, протизапальну, тромболітичну дію в концентрації 1%.

Нами розроблено склад гелю для профілактики варикозів, що містить воду очищену, карбомер 980, дітаноламін, пропіленгліколь, настойку листя каштану кінського та ніпагін.

Відомо, що додавання активних речовин може має суттєвий вплив на реологічні властивості отриманого гелю. При визначенні структурно-механічних властивостей доведено, що введення настойки листя каштану кінського не впливає на структурно-механічні властивості косметичного гелю. Визначено, що введення лікарської субстанції не призводять до зміни типу течії порівняно з основою. Розроблений гель, як і гелева основа виявляє незначні тиксотропні властивості, які практично не змінюються при додаванні активного компоненту до основи гелю. Для аналізу тиксотропних властивостей будували повні реограми плинну розробленого лікарського засобу. Результати визначення залежності структурної в'язкості від температури свідчить про те, що при підвищенні температури від 13 до 34о С відбувається певне зменшення структурної в'язкості. Експериментальні дані свідчать про те, що гель в діапазоні температур 13 – 34о С має пластичний тип течії з нижньою межею плинності. Наявність петель гістерезису, свідчать про наявність в дослідному зразку тиксотропних властивостей. При підвищенні температури площа петель гістерезису поступово зменшується. На основі чого можна зробити висновок, що оптимальною температурою фасування гелю є 20-34о С. Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для гелю з настойкою листя каштану кінського при різних значеннях температури (20 та 34оС) показало, що в'язкість композиції зменшується із зростанням градієнта швидкості зсуву. Зниження в'язкості при певному фізичному впливі забезпечить точність та легкість дозування в ході технологічного процесу та оптимальну намазуємість при застосуванні лікарського засобу. Отримані результати дослідження структурно-механічних властивостей гелевої основи та гелю з настойкою листя каштану кінського будуть використані при обґрунтуванні оптимальних умов проведення технологічного процесу виробництва лікувально-профілактичного гелю.

РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ НА КРЕМОВЫХ И КРЕМ-ГЕЛЕВЫХ ОСНОВАХ

Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А., Лысокобылка А.А., Столпер Ю.М., Шермухамедова О.Г.

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств»

В кремах дисперсионная среда имеет жидкую консистенцию, а в крем-гелях – гелеобразную. В кремах консистенция обусловлена пространственной сеткой из образованных молекулами эмульгаторов 1 и 2 рода лиотропных жидких кристаллов, имеющих несферическую форму и твердообразные участки, которые формируются в них вследствие латерального разделения фаз из молекул эмульгаторов 2 рода с насыщенными алкильными цепями достаточной длины. Такой фактор консистенции может быть использован также для крем-гелевых основ, однако основной вклад в консистенцию этих основ может вносить гелеобразование в дисперсионной среде. Поэтому в крем-гелевые основы можно вводить жидкие эмульгаторы, не участвующие в образовании коагуляционных структур, а также эмульгаторы, из которых формируются ламеллярные системы. Если же эмульгаторы являются фактором консистенции, то их сочетание с гелеобразователем позволяет добиться синергизма структурной вязкости и снизить содержание этих вспомогательных веществ в крем-гелях. В отличие от этого для кремов после выбора оптимального соотношения эмульгаторов может быть необходимо существенно повысить их концентрацию.

В отличие от гелей в крем-гелевые основы можно вводить в растворенном виде как гидрофильные, так и гидрофобные действующие вещества, а также липофильные эмоллиенты, что было использовано при создании препаратов с хондроитином и глюкозамином в форме крем-гелей, а также крем-гелей с НПВС, азелаиновой кислотой и др.

Были изучены свойства гелей, полученных с гелеобразователями различных типов, в зависимости от концентрации полимеров, рН, состава дисперсионной среды, температуры, добавок ПАВ, а также от приложенного напряжения сдвига и времени структурообразования. Было установлено, что крем-гели, в состав которых входят карбомеры или гидроксипропилкрахмала фосфат (ГПКФ), сохраняют гелеобразную консистенцию при температуре тела в отличие от кремов, стабилизированных только эмульгаторами, что дало возможность разработать вагинальные препараты пролонгированного действия. Гели ГПКФ, имеющие рН выше 5,0, необратимо теряют гелеобразную консистенцию при приложении напряжения сдвига, в то время как гели и крем-гели с ГПКФ при рН ниже 5,0 способны к восстановлению структурной вязкости после длительного перемешивания. Это позволило использовать ГПКФ в крем-гелях с низким рН, в которых невозможно применение карбомеров.

Было показано, что органические вещества, одно из которых содержит амидные или аминные группы, а другое – функциональные группы с электроотрицательными атомами кислорода образуют буферную систему (например, декспантенол и DL-пантолактон). Это было использовано в креме и крем-геле, которые содержат декспантенол.

С помощью гелеобразователя можно получать стабильные эмульсии 1 рода при высоком содержании в дисперсионной среде гидрофильных неводных растворителей (например, этанола или пропиленгликоля), которые дестабилизируют эмульсии. Это свойство использовано при разработке крем-гелей с ацикловиром, пенцикловиром и тербинафином. Состав вспомогательных веществ при этом может влиять на биофармацевтические свойства препаратов. Например, гидрофильные растворители повышают их осмотическую активность, увеличивая высвобождение действующих веществ и их пенетрацию через кожу, а гелевая структура уменьшает и пролонгирует осмотическую активность, что позволяет регулировать специфическое действие, биодоступность и токсические эффекты.

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТЕБЛЕТУВАННЯ РЕЧОВИН ІЗ ВИРАЖЕНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ АДГЕЗІЇ

Белей Н. М., Грошовий Т. А., Левицький А. П.

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Перспективним лікарським засобом, який володіє широким спектром фармакологічної дії, є лецитин. Будучи речовиною ендogenousного походження, він вбудовується у клітини людського організму, підсилюючи дію лікарських речовин, з якими вводиться в організм в комбінованих лікарських формах.

При створенні таблеток на основі лецитину соняшникового необхідно було вирішити ряд технологічних проблем, які пов'язані із здатністю лецитину налипати до прес-інструменту, вбирати вологу із навколишнього середовища і змінювати свої фармако-технологічні властивості при різних значеннях температури.

З метою розробки оптимального складу і технології таблеток, до складу яких входив лецитин соняшниковий, було вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин, їх комбінацій і співвідношення у складі на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і показники якості таблеток. Встановлено, що не лише від виду допоміжних речовин, але і від порядку їх введення залежать досліджувані показники теблетованої лікарської форми.

З точки зору таблетування, лецитин соняшниковий є специфічною гідрофобною речовиною, оскільки при певних умовах у нього проявляються реологічні властивості, а саме: пластичність і пружність. Це зумовлює незадовільну спресованість і низьке значення стійкості таблеток, що містять лецитин, до роздавлювання. Ці показники залежать не лише від виду допоміжних речовин, але і від методу одержання таблеток та режиму їх таблетування. Таблетки, до складу яких входить лецитин соняшниковий і кальцію цитрат, одержували методом прямого пресування із чітко визначеним порядком змішування компонентів. Експериментально встановлено оптимальне і максимальне значення тиску пресування таблеток, що забезпечують одержання лікарської форми необхідної якості. Пресування таблеток при значенні тиску, що перевищує встановлені межі, спостерігається зворотній ефект – стійкість до роздавлювання зменшується, що зумовлено пружністю лецитину.

В результаті проведеної роботи отримали оптимальний склад, технологію і режими проведення технологічних стадій і роботи обладнання, які дозволили отримати теблетовану лікарську форму на основі лецитину необхідної якості.

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ІММОБІЛІЗОВАНИХ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Березняков А.В., Стрілець О.П., Калюжная О.С, Стрельников Л.С.
Національний фармацевтичний університет

Порушення нормальної мікрофлори відкритих біологічних систем організму носить загальноекологічний характер, відображаючи глобальні екологічні зміни навколишнього середовища. За даними наукової літератури на сьогодні мікроекологічні порушення у кишечнику (дизбактеріози) зустрічаються практично у 90% населення. Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), такі як: гострі кишкові інфекції, хронічні гастроентероколіти, гепатит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятиперстної кишки, дискінезії жовчовивідних шляхів, синдром подразненого кишечника і ін. супроводжуються синдромом дисбактеріоза кишечника у 100% випадках.

Традиційні методи лікування передбачають попередню декомтамінацію кишечника при допомозі протимікробних препаратів, нерідко викликаючи побічні ефекти. У більшості випадків можлива ефективна і безпечна декомтамінація кишечника від патогенних і умовно-патогенних бактерій шляхом заміни протимікробних засобів на більш безпечні і високоефективні бактерійні препарати.

Виробництво бактерійних препаратів-пробіотиків у вигляді порошків, капсул, рідких форм, частково вирішує на сьогодні одну із найважливіших задач забезпечення практичної медицини пробіотичними препаратами, хоча і потребує рішення ряду питань, а саме - удосконалення технології виробництва для забезпечення сприятливих умов для культур мікроорганізмів при їх зберіганні і проходженні шлункового бар'єра. Одним із технологічних рішень даного питання є використання адсорбційної іммобілізації пробіотичних культур у м'яких умовах, що дозволить зберегти їх життєздатність, подовжити терміни зберігання і здійснити повноцінний терапевтичний ефект.

На кафедрі біотехнології НФаУ проводиться розробка нового пробіотика у вигляді іммобілізованої форми. Перш за все, для оцінки можливості сумісного використання клітин мікроорганізмів і сорбентів проводились дослідження із вивчення впливу сорбентів на властивості пробіотичної культури.

У якості пробіотичної культури використовували лактобактерії; посівна доза складала $1 \cdot 10^7$ КУО. Як ентеросорбент - ксерогель, який має багато позитивних властивостей: не проникає у клітини епітелію слизових, не має пошкоджуючого впливу на слизову оболонку шлунку та кишечника, швидко виводиться із організму тощо. Після сумісного культивування лактобактерій і ксерогелю у м'ясопептонному бульоні визначали кількість живих клітин мікроорганізмів (метод серійних розведень), антагоністичну активність (метод перпендикулярних штрихів) і проводили порівняння із контролем, в якості якого використовували культуру лактобактерій, що була вирощена за тих самих умов, але без додавання сорбенту.

Отримані результати показали, що при сумісному культивуванні лактобактерій із ксерогелем життєздатність пробіотичної культури практично не пригнічується. Антагоністична активність по відношенню до різних видів грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і грибів була досить високою як у контролі, так і при додаванні ксерогелю.

Таким чином, проведені дослідження із сумісного культивування лактобактерій з ентеросорбентом ксерогелем доводять можливість створення іммобілізованої лікарської форми з пробіотиком для профілактики та лікування шлунково-кишкового тракту.

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ДІЮЧИМИ РЕЧОВИНАМИ, ОДЕРЖАНИМИ МЕТОДАМИ НАНОТЕХНОЛОГІЇ

Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Розробка лікарських засобів на основі нанотехнологій є вимогою сьогодення. Вчені у всьому світі займаються створенням нових наноматеріалів, впровадженням їх у різні галузі науки; більше ніж у 40 країнах існують спеціальні програми, присвячені наносистемам і нанотехнологіям. Одним з пріоритетних напрямків є охорона здоров'я. В Україні діє Програма НАН України «Наноструктурні системи і нанотехнології», у виконанні якої на даний час беруть участь понад 30 науково-дослідних установ. Дослідження проводяться з найважливіших напрямів теоретичного і експериментального вивчення наносистем, розробки методів створення нанооб'єктів, тобто на даний час в Україні значна робота ведеться в плані створення потенційних діючих та допоміжних речовин, які можуть бути використані при розробці лікарських засобів, наноматеріали є об'єктами досліджень хіміків, фізиків, біохіміків та ін. У плані фармацевтичної розробки лікарських засобів та впровадження їх у медичну практику в Україні зроблені перші кроки: розроблено лікарський засіб сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» на основі нанокремнезему, лікарський засіб антигіпоксичної дії «Ліпін» на основі нанокапсул фосфатидилхоліну та ін. Все частіше розробники лікарських засобів розглядають, як об'єкти досліджень, речовини, одержані методами нанотехнології.

Об'єктами досліджень з фармацевтичної розробки є компоненти лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини), лікарська форма, технологічний процес та пакувальні матеріали. Фармацевтична розробка є тим етапом створення лікарського засобу, на якому закладаються не лише основи якості, ефективності, але і безпеки лікарського засобу. Наночастинки належать до тих діючих речовин, для яких фармацевтична розробка лікарських засобів є нерозривно зв'язана з доклінічними дослідженнями – фармакологічними, мікробіологічними, токсикологічними. При фармацевтичній розробці технологу необхідно володіти як фізико-хімічними, так і фармакокінетичними та токсикологічними властивостями речовини. Поряд з перевагами наночастинок, на сьогодні наука має обмежену інформацію про токсичність наноматеріалів, без якої розробка безпечних лікарських засобів є неможливою. Важливим етапом фармацевтичної розробки є вибір допоміжних речовин: антимікробних консервантів, антиоксидантів, інших речовин, включаючи ПАР, розчинники, комплексоутворювачі, речовини, що підвищують проникність, тощо, які можуть змінювати фізико-хімічні, біологічні властивості як діючої речовини, так і готової лікарської форми. Без повної інформації про фізико-хімічні властивості активного компонента (здатність до розкладу, окиснення/відновлення тощо), умови та термін його зберігання, неможливо правильно підібрати допоміжні речовини, технологічні прийоми, оптимальне упакування. Тому з позиції фармацевтичної розробки на даному етапі дуже важливою є розробка та валідація методів контролю якості субстанції, одержаних методом нанотехнології.

Таким чином, фармацевтична розробка лікарських засобів з діючими речовинами, одержаними на основі нанотехнологій, є актуальною і важливою. Її необхідно проводити шляхом використання світових наукових досягнень, вивчення сучасних методів досліджень, тобто шляхом системного інформаційного забезпечення. До фармацевтичної розробки даних лікарських засобів необхідно підходити методологічно з урахуванням медико-біологічних вимог до лікарського засобу, фізико-хімічних властивостей діючої речовини, особливостей її проникнення та токсикологічних властивостей.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «МЕРАДАЗОЛ» В АНТИБАКТЕРІАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ

Бобрицька Л.О., Нікітенко О.М.

Національний фармацевтичний університет

Фармакотерапія протозойних захворювань людини (амебіазу, лямбліозу, трихомоніазу, токсоплазмозу та ін.) відноситься до найбільш актуальних медико-соціальних проблем через високу поширеність відповідних інфекцій, їх схильності до хронічного і прихованого протікання, які супроводжуються серйозними ускладненнями і в цілому негативно впливають на якість життя пацієнта. Існує великий арсенал швидкодіючих та ефективних антипротозойних засобів. Одним із сучасних засобів для лікування трихомоніазів, амебіазів, лямбліозів являється «Мерадазол», який містить в своєму складі орнідазол (α -(Хлорметил)-2-метил-5-натроїмідазол-1-етанол). Препарат «Мерадазол» активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliia intestinalis*, деяких анаеробних бактерій (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp.) і анаеробних коків, *Gardnerella vaginalis*, а також деяких штамів *Helicobacter pylori*. При трихомоніазі: по 0,5 г (1 таблетка) 2 рази на добу протягом 5 днів. При амебній дизентерії: дорослим з масою тіла більше 60 кг – по 1,0 г (2 таблетки) 2 рази на добу (вранці і ввечері); дорослим з масою тіла до 60 кг – 1,5 г (3 таблетки) один раз на добу (ввечері); дітям з масою тіла більше 35 кг – 3 таблетки один раз на добу (ввечері). Курс лікування – 3 дні. При інших формах амебіазу: дорослим – по 0,5 г (1 таблетка) 2 рази на добу (вранці і ввечері); дітям з масою тіла більше 35 кг – по 1,0 г (2 таблетки) 1 раз на добу. Курс лікування – 5–10 днів. При лямбліозі: дорослим і дітям з масою тіла більше 35 кг – 1,5 г (3 таблетки) один раз на добу (ввечері); дітям з 3 років масою тіла 25–35 кг – 40 мг/кг маси тіла один раз на добу. Тривалість терапії – 1–2 дні. Для профілактики інфекцій, викликаних анаеробними бактеріями: по 0,5-1 г (1-2 таблетки) перед операцією і по 0,5 г 2 рази на добу після операції протягом 3-5 днів. Дітям з масою тіла менше 35 кг рекомендується застосування в іншій лікарській формі. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями центральної нервової системи (епілепсія, розсіяний склероз). У випадку перевищення рекомендованих доз зростає ризик розвитку побічних ефектів у дітей, у хворих з ураженнями печінки, в осіб, які зловживають алкоголем. Вагітність та годування груддю. Контрольовані клінічні дослідження у вагітних не проводились. Застосування препарату у вагітних жінок можливе тільки при наявності абсолютних показань, зваживши очікувану користь для майбутньої матері та потенційний ризик для плоду. Препарат проникає в грудне молоко. При необхідності лікування препаратом слід припинити годування груддю. Відновлювати годування груддю слід не раніше ніж через 48 годин після закінчення прийому препарату. При лікуванні трихомоніазу слід обов'язково лікувати обох статевих партнерів. З обережністю слід застосовувати препарат особам, які займаються видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги і високої швидкості психомоторних реакцій при керуванні автотранспортом і роботі з механізмами. Проведені дослідження порівняльної оцінки ефективності довели, що препарат «Мерадазол» терапевтично еквівалентний референтному препарату «Тиберал» (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) за показниками загальної ефективності. А також не відрізняється за показником загальної переносимості від референтного препарату. Тому, препарат «Мерадазол» рекомендується для широкого застосування при лікуванні інфекцій органів сечостатевої системи та кишкових інфекцій. Перевагою запропонованого препарату є висока ефективність, переносимість та доступність як на амбулаторному етапі лікування, так і в умовах клініки. Перевагою запропонованого препарату є висока ефективність, переносимість та доступність як на амбулаторному етапі лікування, так і в умовах клініки.

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГЕРПЕТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

Бобрицька Л.О., Нікітенко О.М.

Національний фармацевтичний університет

Провідне місце серед вірусних захворювань займає інфекція, обумовлена вірусом простого герпеса. Сучасна медицина не має ефективних методів лікування, які дозволять елімінувати вірус простого герпесу з організму людини. Тому існуючі методи лікування простого герпесу направлені перш за все на запобігання розвитку чи відновлення порушень, які викликані його активацією в організмі. Одним із сучасних, високоефективних препаратів для лікування герпетичних інфекцій є «Герпевал 500», основною діючою речовиною якого є валацикловір. Препарат застосовують при лікуванні та профілактиці інфекцій шкіри та слизових оболонок, які викликані вірусом герпеса та оперізуючого лишая. Дозу препарату та тривалість лікування призначає лікар залежно від тяжкості захворювання, стану імунної системи, функції нирок та ефективності лікування. Найбільша ефективність терапії спостерігається у випадку, якщо розпочати лікування упродовж 48 годин після першого прояву ознак та симптомів захворювання. Таблетки приймають незалежно від їжі. При лікуванні оперізувального герпесу приймають по 1 г 3 рази на добу. Курс лікування – 7 днів. При лікуванні інфекцій, обумовлених вірусом простого герпеса приймають по 500 мг 2 рази на добу. Курс лікування – 5 днів, за необхідністю може бути продовжений до 10 днів. Лікування необхідно починати якомога раніше після виникнення інфекції. Для профілактики рецидивів простого герпесу пацієнти з нормальним імунним статусом приймають по 500 мг 1 раз на добу. Якщо загострення хвороби спостерігається 10 та більше разів на рік, то пацієнту призначають по 250 мг препарату 2 рази на добу. Пацієнти з імунодефіцитом приймають по 500 мг 2 рази на добу. При рецидивах розпочинають лікування у продромальний період або при прояві ознак або симптомів захворювання. Тривалість профілактичного курсу терапії визначається тривалістю періоду, коли існує ризик інфікування. Для реалізації лікувального ефекту препарату важливе значення має стан імунної системи. Препарат найбільш ефективний для пацієнтів з нормальним імунітетом. При імунодефіциті після багаторазових повторних курсів терапії іноді розвивається стійкість вірусів до ацикловіру. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями функцій нирок. Обов'язково потрібно підтримувати адекватний рівень гідратації організму. Пацієнтам літнього віку в період лікування необхідно збільшити обсяг споживаної рідини. При відсутності виражених порушень функції нирок режим дозування коригувати не потрібно. Супресивна терапія валацикловіром знижує ризик передачі генітального герпесу, але не виліковує герпетичну інфекцію і повністю не виключає ризик передачі вірусу. Тому, додатково до даної терапії рекомендується дотримуватися правил безпечного сексу. У період вагітності прийом препарату протипоказаний. Ацикловір, головний метаболіт валацикловіру, визначається в грудному молоці, тому годування груддю під час застосування препарату необхідно припинити. Препарат протипоказаний дітям до 12 років. Проведені дослідження порівняльної оцінки ефективності довели, що препарат «Герпевал 500» терапевтично еквівалентний референтному препарату «Вальтрекс» (GlaxoSmithKline) за показниками загальної ефективності. А також не відрізняється за показником загальної переносимості від референтного препарату. Тому, препарат «Герпевал 500» рекомендується для комплексного лікування хворих на герпес-вірусну інфекцію простого герпесу. Перевагою запропонованого препарату є висока ефективність, переносимість та доступність як на амбулаторному етапі лікування, так і в умовах клініки.

РАЗРАБОТКА ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Бовтенко В.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А.
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств»

Проведены комплексные исследования по фармацевтической разработке препаратов Сальбутамол ингаляция под давлением 100 мкг/доза и Беклометазон ингаляция под давлением 50, 100 и 250 мкг/доза. Исследована растворимость беклометазона дипропионата (БД) в этаноле и смесях этанола с хладоном 134а (R-134а). Результаты исследований позволили разрабатывать препараты БД в виде растворов. Сальбутамола сульфат (СС) практически не растворим в спирте и R-134а, в связи с чем его препараты должны быть суспензионными. Методом лазерной дифрактометрии изучен размер частиц микронизированного порошка СС и исследована кинетика седиментации дисперсной фазы в спиртовых суспензиях. Показано, что критическим фактором для усиления кинетической неустойчивости суспензий СС является увеличение размера частиц, а также добавление гидрофильных неионогенных ПАВ.

Разработаны общие статьи Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) «Лікарські засоби для інгаляції» и «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток», в соответствии с которыми проведены исследования по определению доставляемой дозы, однородности дозирования, а также осаждения дозы мелкодисперсных частиц в зависимости от содержания ПАВ, воды, этанола и хладона 134а, объема дозирующей камеры клапана, конструкции насадки-ингалятора. Результаты исследований позволили разработать препараты, которые по показателям качества и распределению частиц по размерам в многоуровневом импакторе соответствуют зарубежным препаратам-аналогам. Для использованных дозирующих клапанов совместно с фирмой «Coster Technologie Speciali S.p.A.» (Италия) выбраны материалы, из которых в препараты не экстрагируются и не выделяются примеси, определявшиеся методом ВЭЖХ.

Для препаратов Сальбутамол ингаляция под давлением 100 мкг/доза и Беклометазон ингаляция под давлением 50, 100 и 250 мкг/доза разработаны методики определения примесей и количественного определения действующих веществ методом ВЭЖХ и проведена их валидация по характеристикам: специфичность, правильность, прецизионность, линейность, диапазон применения. Показано, что методики соответствуют установленным критериям приемлемости. Валидированные методики количественного определения СС и БД применены при испытаниях соответствующих препаратов по показателям «Доза мелкодисперсных частиц», «Однородность доставляемой дозы» и «Количественное определение», по которым препараты соответствуют фармакопейным требованиям. Для определения неспецифических примесей и примеси сальбутамола кетона методом ВЭЖХ в препарате Сальбутамол ингаляция под давлением 100 мкг/доза использованы две соответствующие фармакопейные методики и проведена их валидация по характеристикам специфичность и предел обнаружения.

Обоснованы две технологии производства разработанных препаратов:

- технология двойного дозирования, которая требует высокой точности дозирования спиртовых растворов беклометазона дипропионата или суспензии сальбутамола сульфата;
- технология однократного дозирования, при которой в реакторе-гомогенизаторе, выполненном как сосуд под давлением, вначале получают нерасфасованный препарат в виде раствора или суспензии в смеси спирта и R-134а, а потом однократно дозируют его под давлением в баллон, герметизированный дозирующим клапаном.

Препарат Сальбутамол ингаляция под давлением 100 мкг/доза зарегистрирован в Украине.

МІНЕРАЛЬНІ РЕСУРСИ ЛИМАНУ БУРНАС (ПІВНІЧНО-ЗАХІДНЕ ПРИЧОРНОМОР'Я) – ПОТЕНЦІЙНЕ ДЖЕРЕЛО СИРОВИНИ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Богатова Ю.І.1, Гельмбольдт В.О.2, Разкевич О.С.2, Рожковський Я.В.2

¹Одеський філіал Інституту біології південних морів НАН України,

²Одеський державний медичний університет МОЗ України

Лиман Бурнас – напівзакрите водоймище Тузловської групи лиманів, розташованих в межиріччі Дунай-Дністер. Рапа та пелоїди цього лиману в минулому використовувалися в бальнеологічних цілях на курорті Бурнас. Мета роботи – в рамках аналізу гідрохімічних, мікробіологічних та гранулометричних характеристик рапи та пелоїдів лиману Бурнас оцінити можливість використання його мінеральних ресурсів в якості сировини для створення вітчизняних аналогів імпортованих лікарських препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України. Дослідження складу рапи та пелоїдів лиману (відбір проб проводився з травня до вересня 2009 р.) показали чітку внутрішньорічну залежність між ростом мінералізації рапи та її іонним складом. Іонний склад рапи змінювався від весни до осені в широких межах. Так, концентрація Cl^- змінювалась від 27,0 до 43,2 г·дм⁻³, в середньому складаючи 34,8 г·дм⁻³, Ca^{2+} і Mg^{2+} в межах 65,0-721 мг·дм⁻³ і 50 - 1311,1 мг·дм⁻³, при середніх значеннях 462 мг·дм⁻³ і 795 мг·дм⁻³ відповідно. Концентрації мінеральних та органічних сполук азоту та фосфору, розчиненої органічної речовини, кремнію, що забезпечують біологічну активність рапи, також були високими та збільшувалися від весни до літа, що пов'язано з розвитком продукційних гідробіологічних процесів. Пелоїди лиману – чорний мул, з сильним запахом сірководню. Це так звані мулові сульфідні грязі, що володіють більш високою, в порівнянні з іншими пелоїдами, біологічною активністю через присутність гідротроїлліту – сульфіді заліза. Пелоїди мають маслянисту консистенцію, містять багато чорної органіки, основні фракції – дрібнодисперсні алевритові та пелітові, частка яких складає близько 64 %. Мікробіологічний аналіз водної витяжки пелоїдів показав відсутність бактерій групи кишкової палички (БГКП), що може опосередковано свідчити про її бактерицидні властивості. Бактеріальна флора пелоїдів була представлена виключно сапрофітними бактеріями, що беруть участь у розкладанні органічної речовини та утворенні гумусу. Дослідження водних витяжок пелоїдів, приготовлених у співвідношенні 1:100, показало, що вміст у них основних іонів Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , мінеральних та органічних сполук азоту і фосфору в сотні разів перевищує концентрації в рапі. Так, максимальні концентрації Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} у водній витяжці пелоїду при 100 кратному розведенні відповідно складає 9,40 г·дм⁻³; 217,6 мг·дм⁻³; 372,8 мг·дм⁻³. Таким чином, дослідження мінеральних ресурсів лиману показали, що за вмістом основних іонних компонентів рапа відноситься до хлоридно-натрієво-магнієвого типу. Хімічні, мікробіологічні і гранулометричні характеристики пелоїдів лиману – високі концентрації Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , сульфіді заліза, мінеральних та органічних сполук азоту і фосфору, відсутність БГКП, великий вміст дрібнодисперсних фракцій, з яких активно відбувається екстракція іонів та біологічно активних сполук у водну витяжку, роблять їх, поряд з рапою, потенційно привабливим джерелом сировини для створення бальнеологічних лікарських засобів. Найбільш перспективними препаратами, отримання яких можливе як на основі рапи, так і пелоїдів лиману, очевидно, будуть магнієві препарати, що володіють протизапальною та репаративною дією. У цьому напрямі продовжуються дослідження по створенню найбільш оптимальної в біофармацевтичному плані мазевої лікарської форми.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОЄДНАННЯ ГІДРОФІЛЬНИХ ТА ЛІПОФІЛЬНИХ БАР РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ СТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Бойко М.М., Зайцев О.І.

Національний фармацевтичний університет

Препарати рослинного походження займають на ринку України біля 10 % від загального об'єму реалізуємих ліків. Ще більший відсоток спостерігається серед лікувально-профілактичних у вигляді біологічно активних добавок та косметичних товарів на базі біологічно активних речовин з рослинної сировини. Більша частина цих препаратів використовується для лікування кишково-шлункового тракту (КШТ) та проблем шкіри, тощо. Серед основних діючих речовин ліпофільних фракцій по яким, як правило стандартизують масляні екстракти – каротиноїди, ефірні олії, рідко хлорофіли та деякі інші. А до основних речовин маркерів, гідрофільної природи у настоянках, настоях, відварах (гідрофільних екстрактах) виділяють дещо більший клас сполук – алкалоїди, похідні флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, гідролізуємих та конденсованих танінів та ін. На ринку, як України так і Світу існує багато найменувань ліків які містять в собі чи то ліпофільні екстракти (наприклад масло обліпихи або шипшини) чи то виділені індивідуальні сполуки та розчинені у масляній фазі (наприклад масляні розчини хлорофілів, вітамінів А, Е, Д та ін.) або водні екстракти чи з дебільшого спирто-водні екстракти (характерні представники яких настоянки). Та дуже мало препаратів, які містили б в собі і ліпофільні фракції і гідрофільні в одній лікарській формі, поєднання яких може призвести до підвищення їх лікувальних властивостей оскільки вони діють на різні ланки лікувального процесу.

В якості об'єктів для отримання комплексних препаратів у вигляді емульсій, нами були обрані такі масляні препарати, як масло обліпихи, шипшини та масляний розчин хлорофіліпту, а в якості гідрофільної фракції настоянки – календули, евкаліпту, софори японської, які потенціально поєднують в собі репаративні властивості масляних препаратів (обліпихи та шипшини) з протизапальними та антисептичними властивостями настоянок календули, евкаліпту та софори японської.

Як виявилось, емульсії I типу (масляна фаза у водно-спиртовій фазі) дуже легко отримуються навіть при звичайному механічному струшуванні, але швидко розшаровується і вже за декілька хвилин фази відділяються одна від одної. Для досягнення стабілізації подібних емульсій спочатку було використано такі поверхневоактивні речовини, як стеаринова кислота та її натрієва сіль, однак це не дало позитивних результатів, після чого був використан лецитин, який вже достатньо поролонгував розшарювання отриманих емульсій у часі. Тобто навіть в такому вигляді можна рекомендувати дані емульсії до використання їх, як внутрішньо для лікування захворювань КШТ, так і зовнішньо для пришвидшення загоєння ушкодженої шкіри. А додаючи фреони у такі емульсії їх можна модифікувати до пінних аерозолів.

Розвиваючи далі технологію подібних препаратів ми апробували такий варіант їх отримання та стабілізації. Змішування компонентів (масляної фази, настоянки, води) та отримання емульсії за допомогою ультразвуку, отримання високов'язкої гідрофільної фази (розчинення високополімеру та гліцерину у воді) і насамкінець отримання кінцевого продукту змішуванням першої частини емульсії з високов'язкою гідрофільною фазою.

Наведені приклади емульсій вигідно поєднують в собі природні БАР, як ліпофільної так і гідрофільної природи, що показує перспективність розвитку цих препаратів.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО РОСЛИННОГО СИРОПУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАШЛЮ

Бондаренко А.С., Гладух Є.В.

Національний фармацевтичний університет

Кашель – широко поширений респіраторний симптом, який нерідко порушує спосіб життя і активність хворих. Так, у країнах Європи на кашель страждають понад 30% населення у віці від 20 до 48 років, проте не дивлячись на те, що дані про поширеність кашлю в різних джерелах різні, число таких хворих щороку збільшується і близько 60-70% з них – жінки.

Детальна характеристика симптому кашлю (частота, інтенсивність, тембр, періодичність, хворобливість, продуктивність, характер мокротиння, час появи і його тривалість та ін.) поряд з уточненням анамнезу та адекватною оцінкою результатів клінічного обстеження дозволяють встановити правильний діагноз і призначити адекватну терапію.

В якості симптоматичного лікування при цьому нерідко використовуються препарати, які впливають на частоту, інтенсивність і характер кашлю. Залежно від фармакодинаміки серед них виділяють протикашльові, муколітичні та відхаркувальні лікарські засоби.

Метою нашої роботи є розробка складу та технології комбінованого сиропу відхаркувальної дії. Лікарські сиропи не втратили значення в арсеналі фармакотерапії хворих, зокрема з ураженнями органів дихання. Приємний смак, запах, зовнішній вигляд лікарського препарату у формі сиропу позитивно впливають на загальний стан хворого. Високий рівень фармацевтичної та біологічної доступності сиропів, а отже і їх терапевтичної ефективності сприяють поширенню цієї лікарської форми.

Відхаркувальні лікарські засоби в переважній більшості випадків представлені препаратами рослинного походження. Перевага застосування сиропів з рослинної сировини полягає в тотожності біохімічних структур лікарських рослин з тканинами організму людини, поступовості наростання фармакологічного ефекту, низькій токсичності та рідкому прояві побічних ефектів або їх відсутності. Проте на фармацевтичному ринку України недостатньо вітчизняних препаратів даної фармакотерапевтичної групи.

До складу нашого препарату пропонуємо включити траву фіалки триколірної, траву шавлії лікарської, листя подорожника великого та листя плюща звичайного. Листя плюща володіє відхаркувальним, бронхолітичним, протизапальним ефектами, протигрибковою активністю. Трава фіалки, листя подорожника і листя шавлії мають відхаркувальну, протизапальну, слабку антисептичну дію, зменшують в'язкість мокротиння і полегшують його виділення.

Нами було проведено якісний та кількісний аналіз сировини, визначено технологічні характеристики лікарської рослинної сировини (ступінь подрібнення, вологість, вміст екстрактивних речовин, питома, об'ємна та насипна маса сировини, пористість, порозність та вільний об'єм шару сировини та ін.), які були враховані при розрахунку процесу екстрагування та його проведенні. Крім того встановлені закономірності процесу екстракції лікарської рослинної сировини (температура, співвідношення сировина : екстрагент, ступені та час екстракції), що дало змогу встановити раціональну технологію одержання витягу для приготування сиропу. В подальших дослідженнях нами обґрунтовано склад допоміжних речовин для одержання сиропу з задовільними споживчими характеристиками.

Вищесказане підтверджує актуальність розробки комбінованого рослинного сиропу для лікування кашлю.

ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗКЛАДУ ПОЛІОННОГО ГЛЮКОЗО-МАЛАТНОГО РОЗЧИНУ

Борисенко Т.А., Коритнюк Р.С.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Вивчення кінетичних закономірностей, за якими протікають процеси розкладу в лікарських засобах, є теоретичною основою для обґрунтування технології виготовлення, вибору стабілізаторів та прогнозування терміну зберігання. Першим етапом вивчення кінетичних закономірностей досліджуваних процесів розкладу є визначення порядку реакції. Порядок реакції завжди визначається експериментально за характером залежності логарифму концентрації від часу. Після визначення порядку реакції можна розрахувати інші кінетичні константи. Основними величинами, які характеризують кінетичні процеси, є період напіврозкладу, константа швидкості реакції та енергія активації. Нами були проведені дослідження по визначенню порядку реакції та розраховані основні кінетичні величини для полііонних розчинів «Йоноацетомалат» та «Йоноацетомалат з глюкозою». Виготовлені за розробленою технологією розчини зберігали у термостатах при 313 К та 333 К. Аналіз розчину «Йоноацетомалат» проводили кожні 12 і 6 діб відповідно. Розчин «Йоноацетомалат з глюкозою» аналізували кожні 6 та 3 доби. Кінетичні параметри розраховували за показником якості світлопропускання при 400 нм. На основі отриманих експериментальних даних було встановлено, що залежність десятичного логарифму світлопропускання від часу має лінійний характер. Тобто процеси розкладу в обох досліджуваних розчинах відбуваються за реакцією першого порядку. Основні кінетичні параметри розчинів «Йоноацетомалат» та «Йоноацетомалат з глюкозою» наведені в таблицях.

Кінетичні параметри розчину «Йоноацетомалат»

температура і термін зберігання	константа швидкості, с ⁻¹	період напіврозкладу, с	енергія активація, Дж
333 К, 30 діб	$9,27 \times 10^{-10}$	$7,47 \times 10^8$	21726
313 К, 120 діб	$5,61 \times 10^{-10}$	$1,24 \times 10^9$	

Кінетичні параметри розчину «Йоноацетомалат з глюкозою»

Режим стерилізації	Константа швидкості реакції, с ⁻¹		Період напіврозкладу, с		Енергія активації, Дж/моль
	313 ° К	333 ° К	313 ° К	333 ° К	
110 ° С 30 хв	$3,04 \times 10^{-8}$	$1,80 \times 10^{-7}$	$2,28 \times 10^7$	$3,88 \times 10^6$	77031
120 ° С 15 хв	$1,52 \times 10^{-7}$	$4,57 \times 10^{-7}$	$4,56 \times 10^6$	$1,52 \times 10^6$	47699

Як видно з даних таблиці, константа швидкості розкладу та період напіврозкладу розчину «Йоноацетомалат» залежать від температури та часу зберігання розчину. Жорсткий режим стерилізації розчину «Йоноацетомалат з глюкозою» (120 ° С протягом 15 хв) на порядок збільшує константу швидкості та зменшує період напіврозкладу, енергія активації зменшується вдвічі. З отриманих даних видно, що основним чинником розкладу досліджуваних розчинів є температура. В зв'язку з цим, для відпрацювання точного режиму стерилізації ми в подальшому детальніше вивчали обидва режими стерилізації.

Таким чином, вивчення кінетики розкладу розчину «Йоноацетомалат» та «Йоноацетомалат з глюкозою» дозволяє в певній мірі прогнозувати технологію їх виготовлення.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ФИЛЬТРАЦИИ

Борщевский Г.И., Скрынский В.С.

ВАТ «Фармак», НТУУ «КПИ»

Одной из актуальных задач при производстве лекарственных средств в форме растворов (парентеральные, жидкие лекарственные формы для орального применения) является оптимизация процессов фильтрации (очистка от механических примесей, осветление растворов, стерилизующая фильтрация), включающая: выбор материала фильтра; размер фильтров; способность к удерживанию (адсорбция) (частиц/бактерий); масштабирование - перенос технологической операции от лабораторной к промышленной (технология Scale-UP). Различают три основных модели процесса фильтрации: модель формирования поверхностного слоя „Cake Formation Model“; модель полной закупорки пор „Complete Pore Plugging Model“; модель постепенной закупорки пор „Gradual Pore Plugging Model“.

Эти модели описывают пропускную способность фильтров и представляют собой уравнения, связывающие падение давления на фильтре, время и объем фильтруемой жидкости. Модель формирования поверхностного слоя описывает процесс фильтрации при котором частицы, размер которых превышает размер пор, образуют «корку» на поверхности мембраны. При этом образуется дополнительная пористая поверхность, приводящая к увеличению сопротивления фильтра.

Полная закупорка пор характерна для случая, когда частицы соизмеримы с размером пор, проникая в структуру фильтра, перенаправляют поток фильтрата через другие поры. Наиболее доминирующей моделью является модель постепенной закупорки пор. В этом случае частицы, меньшего размера пор фильтра, проникают через поры и прикрепляются к стенкам пор (сорбционное загрязнение), уменьшая их диаметр и увеличивая время прохождения жидкости.

Для решения поставленных задач была использована установка масштабирования Zero-T (Sartorius), предназначенная для моделирования одно, двух или трехступенчатого процесса фильтрации. В основу алгоритма обработки данных положена математическая модель „Gradual Pore Plugging“ в режиме заданного (постоянного) давления. Эта установка применялась при разработке технологии получения препарата Ланотан капли глазные 0,005%. С помощью данной установки проводилось: сравнение фильтров различных производителей (Pall, Sartorius, Parker Dominick Hunter); проводилось масштабирование процесса фильтрации. В качестве тестируемых фильтров применялись мембранные фильтры с размером пор 0,20 мкм. Подача раствора осуществлялась с помощью напорной емкости.

Создавалось давление, полностью перекрывающее рабочий диапазон тестируемых фильтров. Давление на входе каждого фильтра измерялось с помощью встроенных в систему электронных датчиков. Поток фильтрата измерялся с помощью электронных весов, информация с которых также как и с датчиков через блок предварительной обработки поступала на компьютер. Сбор данных и построение графических зависимостей выполнялся в режиме реального времени.

При выполнении данной работы были получены следующие результаты: определена оптимальная площадь фильтрации; выбран материал фильтра при использовании которого сорбция (потери) основного и вспомогательных веществ минимальны; определен производитель мембран; определены технологические параметры процесса фильтрации (давление, температура и т.д.); произведен процесс переноса фильтрации от лабораторной к промышленной серии; выбрана технологическая схема фильтрации.

ГІДРОГЕЛІ НА ОСНОВІ КОПОЛІМЕРІВ ХІТОЗАНУ І ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНУ ДЛЯ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

Будішевська О.Г., Соломко Н.Ю., Попадюк А.І, Воронов С.А.
Національний університет «Львівська політехніка»

Особливо цікавими для створення біомедичних матеріалів є похідні природних полісахаридів, зокрема, хітозану (Хіт) - полі- β -1,4-(2-дезоксиглюкопіранози) - продукту дезацетилювання полісахариду хітину. Він характеризується біодеградабельністю, гемосумісністю, проявляє антимікробні, антипроменеви, консервуючі властивості. Здатний до полімераналогічних перетворень і поширений у природі, що є важливим для його практичного застосування.

На основі прищеплених кополімерів Хіт та полівінілпіролідону (ПВП) хітозан – ко – полівінілпіролідон (Хіт-ПВП) одержано зовнішньочутливі рН - залежні гідрогелі з антибактеріальними властивостями для створення гідрогелевих транспортних систем лікарських препаратів з їх пролонгованим вивільненням, зокрема, для перев'язочних матеріалів.

Кополімери Хіт-ПВП у водних середовищах набухають і слугують полімерним каркасом для утворення гідрогелів. Ступінь набухання цих гідрогелів залежить від рН середовища, а рН колапса залежить від складу Хіт-ПВП і знаходиться у межах рН 5-7.

Хіт-ПВП отримували радикальною прищепленою кополімеризацією пероксихітозану (Хіт-ПМ) та вінілпіролідону. Хіт-ПМ одержували полімераналогічними перетвореннями Хіт взаємодією з трет-бутилпероксиметилловим естером бутендикарбонової кислоти (ПМ). Пероксидні фрагменти у складі Хіт-ПМ слугують ініціаторами прищепленої кополімеризації, при цьому вони не розщеплюють ланцюг хітозану. Під час кополімеризації фрагмент ПМ генерує низькомолекулярні і макрорадикали, які ініціюють радикальні реакції або фрагментуються до низькомолекулярних водорозчинних речовин, які видаляють з гідрогелю.

Склад і структуру Хіт-ПВП та абсорбцію та десорбцію лікарських препаратів (ЛП) підтверджено ІЧ-, FTIR- та УФ- спектроскопією та рентгеноструктурними методами.

Гідрогелі на основі Хіт-ПВП здатні поглинати водорозчинні або обмежено водорозчинні ЛП та пролонговано вивільняти їх після перенесення гідрогелів з абсорбованими ЛП у інше водне середовище. На прикладі модельного ЛП – цефазоліну (ЦН) - показано, що швидкість адсорбції ЦН гідрогелем з водного розчину і його абсорбційна ємність залежить від рН, структури та складу кополімеру Хіт-ПВП і складає 80-130 мг ЦН на г сухого Хіт-ПВП. Швидкість та ступень вивільнення ЦН з гідрогелю залежить від рН середовища і були досліджені у межах рН 4,5 ч 7,5. Десорбція із зразка гідрогелю з адсорбованим ЦН товщиною 5 мм протягом 50 годин досягає 22-28%, протягом 220 год. – 40% від сорбованої кількості ЦН. Мікробіологічними дослідженнями показано антибактеріальну активність кополімерів Хіт-ПВП щодо *S.flava* та *B.cereus*.

Через ковалентне закріплення полімерної матриці Хіт-ПВП на бавовняному матеріалі створено перев'язочний матеріал на основі бавовняної тканини з хімічно прищепленим до її поверхні гідрогелем. Хімічне прищеплення гідрогелю до поверхні волокон тканини здійснювали одночасно з об'ємним формуванням матриці гідрогелю Хіт-ПВП.

Прищеплений кополімер Хіт-ПВП нової природи і створений на його основі рН-залежний антибактеріальний гідрогель, зокрема, прищеплений до бавовняної тканини, може бути використаний для створення перев'язочних матеріалів з пролонгованим вивільненням ЛП.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ С СТАНДАРТИЗИРОВАННЫМ БИШОФИТОМ

Бурлака Б.С., Беленичев И.Ф., Гладышев В.В., Малецкий Н.Н.
Запорожский государственный медицинский университет

Одной из актуальных проблем современной медицины и фармации является разработка новых композиционных средств для терапии и профилактики трихопатологий. В их основе лежат такие многочисленные факторы как генетическая предрасположенность, гормональные нарушения, острые или хронические заболевания, психоэмоциональные расстройства, применение различных фармакотерапевтических препаратов. Все это приводит к тому, что продолжительность роста волос сокращается, значительно ухудшается их структура и снижается способность к регенерации.

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета (ЗГМУ) разработан новый композиционный препарат метаболитотропного действия в форме геля на основе стандартизированного отечественного бишофита, растительных экстрактов и эфирных масел – гель-маска для волос «Бишолан».

Фармакологические исследования данного средства проведены в лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ЗГМУ под руководством проф. Беленичева И.Ф.

Результаты исследований показали наличие достоверного фолликулопротективного и ростстимулирующего действия, которое оценивали по показателям антиоксидантной системы, протеинсинтеза, биоэнергетики и маркерам окислительной модификации белка. Фолликулопротективное действие препарата определяли по улучшению показателей энергетического обмена дермы. Так нанесение препарата в течение четырнадцати суток приводило к увеличению уровня аденозинтрифосфорной кислоты, повышению активности ключевого фермента энергетического обмена – сукцинат дегидрогеназы и повышению уровня интермедиаторов аэробного окисления – пирувата и малата. Исследуемый гель снижает интенсивность окислительной модификации белка, повышает содержание восстановленных тиолов. Усиление процессов протеинсинтеза в коже и, особенно, в фолликулах определяли усилением цитоплазматического и митохондриального белка, уменьшением уровня свободных аминокислот (которые включались в синтез белка), увеличением коэффициента белок/мочевина, свидетельствующего об усилении анаболических процессов, а также по увеличению содержания рибонуклеиновой кислоты, что свидетельствует об усилении транскрипционных и трансляционных процессов в фолликулах.

Таким образом, гель-маска для волос «Бишолан» значительно улучшает рост, структуру и качество поврежденных волос, ускоряет рост остистых волос у крыс, увеличивает показатели энергетического обмена дермы, интенсифицирует протеинсинтез, способствует росту волосяных фолликулов. По данным показателей разработанное средство превосходит препарат сравнения Aloe Vera - маска для нормальных и сухих волос.

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ЗУБНЫХ ПАСТ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Бутко Я.А., Белик Г.В., Мацуева Ю., Каранда А.
Национальный фармацевтический университет

Зубная паста – это специальная лекарственная форма, предназначенная для гигиены полости рта, профилактики и лечения заболеваний. С помощью зубной пасты обеспечивается эффективное очищение полости рта и лечебно-профилактическое воздействие.

Зубные пасты условно можно разделить на гигиенические и лечебно-профилактические. Гигиенические – пасты, которые способствуют лишь очищению и освежению полости рта и не содержат специальных биологически активных добавок; лечебно-профилактические зубные пасты содержат в своем составе биологически активные добавки (витамины, экстракты, настои лекарственных растений, соли, ферменты и др.). и предназначены для профилактики кариеса зубов, заболеваний пародонта, некариозных поражений, заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Большинство людей, покупая зубную пасту, не обращают внимание на ее состав. Обычно в состав паст входят: вода, абразивные вещества, связывающие гелеобразующие агенты, пенообразующие вещества, отдушки, антисептики-консерванты, вкусовые добавки, красители, БАВ и др.

Главную роль в зубной пасте играет абразив. Сегодня современные технологии используют диоксид кремния (гидратированный кремнезем), который, попадая под десна, вызывает воспалительную реакцию. Гелеобразные пасты (без абразива) содержат до 70% сорбита (sorbitol), который используется в качестве увлажнителя изделия. Однако он может вызывать вздутие живота, изжогу и диарею.

Сегодня популярны зубные пасты с антибиотиками, в частности, с триклозаном. В зубную пасту его добавляют для подавления патогенной микрофлоры слизистой оболочки полости рта. Уничтожая патогенную микрофлору, триклозан нарушает нормальную защитную флору рта, что приводит к повреждению слизистой оболочки рта и к разрушению зубов. Длительное применение таких паст приводит к дисбиозу кишечника, аллергическим реакциям.

В зубной пасте в качестве подсластителя используют сахарин, который может проявлять канцерогенные свойства. Часто в состав паст добавляют лаурилсульфат натрия. Это пенообразующее вещество (его можно найти на этикетках любого моющего средства). Данный компонент высушивает слизистую оболочку полости рта, в связи с чем появляются раздражения и язвочки. Даже при низкой концентрации он способен накапливаться во внутренних органах (в печени, легких и мозге) и может проявлять мутагенное действие.

Фтор – противокариозное средство. При длительном применении фторсодержащих зубных паст зубы могут окрашиваться в коричневый цвет. Несмотря на то, что фтор – природное вещество, он является токсичным для человека, т.к. канцерогенен. Длительное использование фторсодержащих зубных паст может привести к развитию острой интоксикации, которая проявляется в виде тошноты, рвоты, анорексии, болей в конечностях, нарушении зрения или к хронической интоксикации – нарушается функция костной ткани, почек, мышц и нервов.

Безусловно, зубная паста – неотъемлемое средство по уходу за полостью рта в жизни человека. Недаром говорят, что красивые зубы – залог успеха. Но для того, чтобы эти красивые зубы не стоили жизни, нужно внимательно изучать состав ингредиентов и их негативное влияние на наш организм.

РОЗРОБКА СКЛАДУ РОЗЧИНУ ДЛЯ ХІМІЧНОГО ПОВЕРХНЕВОГО ПІЛІНГУ

Ващенко К.Ф., Ващенко О.О., Вольбин С.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Серед комплексів заходів для догляду за шкірою одну із самих серйозних позицій займають різні пілінги - процедури впливу на поверхневі і середні шари шкіри різними агентами.

Нами опрацьовано склад та технологію засобу для хімічного поверхневого пілінгу (ХП).

При опрацюванні складів засобів для пілінгу як основні компоненти до складу хімічних пілінгів вводять трихлороцтову кислоту (ТСА, TriChloroacetic Acid), гліколеву кислоту, фенол, резорцин, проте на даний час у засоби для ХП вводять цілий комплекс речовин синергічної дії: саліцилову, лимонну, аскорбінову, молочну та азелаїнову кислоти; бензоїл пероксид, сапоніни, ефірні олії та ін.

Враховуючі основні принципи створення засобів для пілінгів нами обгрунтовано склад розчину для поверхневого хімічного пілінгу.

Як основний компонент вибрано трихлороцтову кислоту, причому враховано, що в залежності від глибини дії до складу ТСА пілінгів вводять різні кількості кислоти. Для пілінгу поверхневої дії – від 10 до 15 %. Для потенціювання дії введено лимонну і аскорбінову кислоти, а також ефірну олію гвоздики.

Нами опрацьована технологія засобу для хімічного поверхневого пілінгу і розроблена технологічна схема виробництва. Технологічний процес виробництва розчину для хімічного пілінгу складається з 4-х стадій.

Вивчено основні показники якості розчину для поверхневого пілінгу після приготування і зберігання при кімнатній температурі протягом 1 року. Показники якості (зовнішній вигляд, колір, запах, значення рН, термостабільність) відповідали вимогам АНД і не змінились при зберіганні, що свідчить про стабільність розробленого косметичного засобу.

Запропонований нами засіб для поверхневого комбінованого пілінгу має ряд переваг у порівнянні з чистим ТСА-пілінгом, оскільки вирішує одночасно декілька проблем: аскорбінова і лимонна кислоти - потенціюють дію трихлороцтової кислоти і підтримують клітинне дихання в умовах окислювального стресу. Аскорбінова кислота - працює як компонент, що зменшує гіперпігментацію; має антиоксидантний ефект, стимулює синтез колагену і еластину (що потрібно, до речі, і для лікування вугрової хвороби при атрофічних рубцях); вирівнює структуру шкіри, дає ліфтинговий ефект і є стимулятором власного імунітету, причому надає не тільки моментальний результат, але і має пролонговану дію, тобто впливає не на наслідки, а на процес. Олія гвоздики, яка входить до складу засобу, покращує мікроциркуляцію шкіри, має знеболюючу і антисептичну дію, сприяє загоюванню ран і надає засобу приємного запаху, що є немаловажним у випадку косметичних засобів.

Таким чином, нами розроблено рідкий засіб для поверхневого хімічного пілінгу, який відноситься до групи комбінованих ТСА пілінгів. Даний розчин для пілінгу може бути рекомендований для подальших досліджень з метою впровадження у виробництво.

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ ЛІКУВАЛЬНИХ ЛАКІВ ДЛЯ НІГТІВ

Ващенко О.О., Калинюк Т.Г.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Розробка лікувальних лаків для нігтів – новий напрямок досліджень у технології лікарських косметичних засобів. Рецептатура лаків для нігтів досить складна. До складу лаків для нігтів входять плівкоутворювальні речовини, розчинники та розбавники, речовини, що покращують блиск і адгезію, пластифікатори. До лікувальних лаків вводять лікарські речовини.

Одним з найважливіших етапів при розробці складу лаку для нігтів є правильний вибір плівкоутворювача. З цією метою використовують нітроцелюлозу, ацетобутират целюлози, етилцелюлозу, акрилові смоли, епоксидні смоли, поліефірні смоли та ін. Найчастіше у виробництві косметичних лаків використовується нітроцелюлоза.

Нітроцелюлоза – групова назва хімічних сполук із загальною формулою $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(ONO_2)_x]_n$, де x – ступінь етерифікації, а n – ступінь полімеризації. На практиці використовують нітроцелюлозу із різним вмістом азоту: колоксилін, піроксилін і піроколлодій. Для виробництва лаків застосовується колоксилін із невисокою молекулярною масою, що представляє собою динітроцелюлозу із загальним вмістом азоту 10,7 - 12,2 %. Колоксилін добре розчиняється в органічних розчинниках і добре змішується з іншими речовинами, зокрема з пластифікаторами. Нітролаки швидко висихають, утворюючи плівку з хорошими адгезійними властивостями. Крім того, нітроцелюлоза не є токсичною і дозволена до застосування в медицині. Враховуючи вищевказане при опрацюванні складу лікувального лаку для нігтів як плівкоутворювач нами було обрано нітроцелюлозу.

При розробці складу лаку важливим показником є концентрація плівкоутворювача, яка може коливатись від 5 до 70%. Даний показник є критичним і повинен бути обґрунтованим експериментально, оскільки низький вміст плівкоутворювача призводить до нестійкості лакової плівки, а високий – погіршує еластичність. Тому для досліджень нами було розроблені взірці лаків з масовою концентрацією нітроцелюлози в діапазоні від 5 до 25%.

Для розчинення нітроцелюлози було обрано суміш етилацетату і бутилацетату. Застосування суміші цих розчинників сприяє досягненню хороших фармако-технологічних показників лаку, оскільки від вибору розчинника залежить розчинність плівкоутворювача, а отже і зовнішній вигляд лаку та лакової плівки, в'язкість, а від випаровування розчинників залежить час висихання лакової плівки. Етилацетат відповідає за швидкість висихання і формування плівки, а бутилацетат сприяє рівномірному розподілу лаку на поверхні нігтьової пластинки. Кількості розчинників підбираються експериментально.

Таким чином, при розробці складу лаку для нігтів, крім обґрунтованого вибору основної діючої речовини, важливим етапом є обґрунтування виду і кількості допоміжних речовин, які впливають як на фармако-технологічні показники даної лікарської форми, так і на ефективність готового лікарського засобу.

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Волох Д.С., Довжук В.В., Чуєшов В.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Національний фармацевтичний університет

Вступ.

Запалення є найбільш поширеним патологічним процесом. Немає жодного напрямку медицини, який би не був пов'язаний з профілактикою, діагностикою та лікуванням запального процесу.

Фармакологічна корекція запалення є актуальною проблемою сучасної медицини та й досі залишається повністю не вирішеною. Це пов'язано з великою різноманітністю запальних синдромів, не завжди достатньою ефективністю препаратів, які використовуються для лікування захворювань, що супроводжуються запаленням.

Протизапальні ефекти проявляють глюкокортикоїдні гормони, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), група малих імунодепресантів, низка ферментних препаратів.

Завдяки поєднанню протизапальної, знеболювальної та жарознижувальної діям НПЗЗ є найчастіше уживаними лікарськими засобами у світі при патологіях із системними та органоспецифічними запальними процесами. За даними ВООЗ близько 20% населення в усьому світі приймають НПЗЗ: щорічно близько 300 мільйонів людей.

Швидкими темпами розвивається створення м'яких лікарських форм з НПЗЗ через більшу безпечність та зручність їх застосування в порівнянні з іншими лікарськими формами, причому основним напрямком розробок є виведення на ринок комбінованих препаратів, які в своєму складі містять багато активних компонентів.

Таким чином, вищезазначене доводить актуальність раціонального вибору НПЗЗ, основи для приготування м'якої лікарської форми з урахуванням фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей активних інгредієнтів, та відповідно, вибір оптимальної технології промислового виробництва лікарської форми.

Методи та об'єкти аналізу.

При виконанні роботи були використані сучасні технологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні методи дослідження.

Результати досліджень.

Завдяки унікальній комбінації фармакологічних властивостей НПЗЗ відносять до важливих «симптоматичних» лікарських засобів, що застосовують як при ревматичних артритих так і багатьох інших захворювань: остеохондрозі, остеоартрозі, міозиті, травматичних пошкодженнях опорно-рухового апарату, невралгії і люмбаго та ін. Широке використання, а також самолікування, побічні явища, що спостерігаються при прийманні нетривалий час НПЗЗ у невеликих дозах стали досить серйозною медико-соціальною проблемою. В усьому світі з кожним роком збільшується кількість госпіталізації і смертей в наслідок ускладнень терапії стандартними НПЗЗ. В Україні побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту, гастропатії - реєструються більш ніж 54,5% людей, що приймають НПЗЗ, а у 15% хворих їх застосування призводить до тяжких потенційно смертельних ускладнень. Крім цього НПЗЗ можуть викликати алергічні і гематологічні реакції, ускладнення з боку центральної нервової системи, печінки, нирок. Ризик розвитку побічних явищ при НПЗЗ – терапії у людей похилого віку особливо великий, адже саме вони, як правило потребують щомісяця тривалого застосування протизапальних лікарських засобів. Перелічені проблеми спонукали до прове-

дення наукових досліджень які направлені на підвищення безпеки НПЗЗ - терапії. Дуже важливу роль на шляху до цієї мети мав опис фундаментальних механізмів дії препаратів даної групи.

НПЗЗ які є сьогодні у той чи іншій мірі здібні пригнічувати обидві форми циклооксигенази (ЦОГ). У більшості випадків як селективні так і специфічні інгібітори ЦОГ-2 не поступаються ефективності стандартним НПЗЗ, але рідше викликають гастроентерологічні ускладнення. Серед селективних інгібіторів ЦОГ-2 широке застосування знайшов німесулід. Спорідненість з сульфаніламидами визначає здібності препарату інгібувати фосфодіестеразу IV типу, що призводить до трьох додаткових позитивних ефектів: зниженню викиду брадікініну і цитокінів (посилення обезболюючої дії); підвищення ефектів ендогенного кортизолу (потенціювання протизапальної дії); зменшення викиду гістаміну та придушення активності хематоксичних факторів запалення (проти набрякова дія і антиалергічний ефект).

Для перорального застосування німесуліду у таблетках характерна, як вище згадувалось, велика ефективність і безпечність, а це в більшій мірі відноситься до його форми геля. При місцевій аплікації 1% німесуліда його системне всмоктування незначне, а досягнення рівноваги між шкірою та м'язами або синовіальною рідиною відбувається швидко.

Розглядаючи групу НПЗЗ неможна не згадати про диметилсульфоксид. Застосовується димексид у складі комплексної терапії захворювань опорно-рухового апарату, шкіри та ін. Також потрібно підкреслити, що димексид добре сумісний з іншими НПЗЗ. Усе зазначене свідчить про доцільність застосування його в м'яких лікарських формах, як гелі, наприклад у складі з німесулідом.

Висновки.

Аналіз стану профілактики і лікування травматично-протизапальних суглобних захворювань показав необхідність створити комбінований препарат у формі геля з німесулідом та дімексидом, який має комплексну терапевтичну дію на патологічний процес.

ВИВЧЕННЯ ОСМОТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ «ДІАФЕНАТ»

Гербіна Н.А., Дмитрієвський Д.І.
Національний фармацевтичний університет

Важливим специфічним показником, який характеризує певні властивості лікарських препаратів у формі супозиторіїв та мазей для лікування проктологічних захворювань, є їх осмотична дія.

Необхідно відзначити, що величина цього показника в основному залежить від виду супозиторної основи і може бути відкоригована, якщо потрібно, додаванням ПАР. Супозиторії для лікування проктологічних захворювань повинні мати помірні осмотичні властивості, що буде сприяти дегідратації в зоні запалення та зменшенню набряку в прямій кишці.

На кафедрі заводської технології ліків НФаУ розроблено новий комбінований препарат у вигляді супозиторіїв під умовною назвою «Діафенат», до складу якого входять такі речовини: гемостатик – натрієва сіль 4-ацетилсукциніланілової кислоти (сукцифенат), речовина з репаративною та протизапальною активністю – (\pm)-цис-3-(2г-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (діакамф), а також місцевий анестетик – анестезин. Проведені попередні дослідження показали, що максимальне вивільнення основних діючих речовин проходило із комбінованої гідрофільної основи, яка містить в своєму складі сплав проксанолу-268, пропіленгліколю та поліетиленоксиду-400 у співвідношенні 42:35:23. Наступним етапом наших досліджень була перевірка величини осмотичної активності розробленого препарату з використанням для цього методу діалізу крізь напівпроникну мембрану. Випробування проводили при температурі $37,0 \pm 1,0$ °С, яку підтримували за допомогою термостата ТС-80М-2. Як діалізне середовище використовували буферний розчин з рН 6,6. Обране рН середовища відповідало рН прямої кишки при запальних процесах.

При оцінці осмотичної активності супозиторіїв «Діафенат» використовували препарат порівняння – супозиторії «Олестезин» (ЗАТ «Алтайвітаміни», Росія), виготовлені на поліетиленоксидній основі з додаванням твіну-80, які також застосовують при лікуванні деструктивно-запальних захворювань прямої кишки.

Загальна кількість абсорбованої рідини супозиторіями «Діафенат» та «Олестезин» складала 333 % та 355 % відповідно. Результати досліджень показали, що за кількістю абсорбованого буферного розчину вони незначно відрізняються один від одного.

Гіперосмолярну активність поліетиленоксидної основи у складі супозиторіїв «Олестезин» знижує твін-80, а у супозиторіях «Діафенат» необхідний рівень осмотичної дії забезпечується збалансованим вмістом проксанолу-268 та гідрофільних неводних рідин (ПГ, ПЕО-400), завдяки чому між препаратом та ушкодженою ділянкою прямої кишки створюється осмотична рівновага, яка запобігає зневодненню тканин ранових поверхонь та водночас ефективно поглинаються комбінованою проксаноловою основою виділення із запальних ділянок, не заважаючи при цьому проникненню діючих речовин препарату у всі пошкоджені ділянки прямої кишки.

Таким чином, застосування комбінації ПЕО-400, ПГ, проксанолу-268 у супозиторіях «Діафенат», регулює силу осмотичної дії, забезпечує ефект контрольованої сорбції та водночас надійно захищає життєспроможні клітини ушкоджених ділянок від надмірної втрати ними води, тому не потребує додаткового введення ПАР.

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: ВІД СТВОРЕННЯ МОЛЕКУЛИ ДО ГОТОВОГО ПРЕПАРАТА

Головенко М.Я.

Державний фармакологічний центр МОЗ України,
Фізико-хімічний інститут НАН України

Розглянуто основні принципи створення інноваційних та генеричних лікарських засобів та методи їх реєстрації в Україні.

Розробка інноваційного препарату охоплює дві функціонально пов'язані стадії: вивчення та впровадження. У першому випадку це хімічний синтез та визначення структури і фізико-хімічних властивостей сполук, а також медико-біологічний аналіз (фармакологічний скринінг, токсикологічні показники, фармакокінетичні параметри). Показана можливість комп'ютерного моделювання зазначених процесів (бази даних, залежність структура речовин-властивість). Основні комп'ютерні методи, що використовуються в конструюванні лікарських препаратів вміщують наступні алгоритми: молекулярне моделювання, віртуальний скринінг, дизайн *de novo*, оцінка властивостей «подібності лікам», моделювання зв'язування ліганд-мішень, тощо. Наведено концепцію автора щодо структури фармакофора (ефектор, трансфор, метабофор, токсикофор). Оцінена можливість сумісного використання фармакологічного скринінгу та комп'ютерного моделювання. Приведено розробки інноваційних препаратів (феназепам, гідазепам, аміксин, левана), як творчого об'єднання зусиль співробітників Фізико-хімічного інституту НАН України та СП Інтерхім.

Стадія впровадження вміщує доклінічне, клінічне вивчення та створення лікарської форми препарату. Охарактеризовані наукові положення, що використовуються при розробці препаратів генериків та їх альтернативних технологій (*next in class*, біоізоетерна модифікація, по новому призначенню).

Особлива увага привернута до наукових положень, на яких базується доведення еквівалентності при порівняльних дослідженнях *in vivo* (біоеквівалентність) та *in vitro* (біофармацевтична класифікаційна система, біолейвер). Окреслено коло препаратів, що не потребують подальшого підтвердження еквівалентності за умов дотримання вимог належної виробничої практики та стандартів якості.

Розроблена процедура вибору референтного препарату, в якій враховані будь-які ситуації, що можуть існувати на ринку: інноваційний препарат, зареєстрований в країні; не зареєстрований в країні, але доступний досліднику; давно знаходиться на ринку, тощо.

Показано ризики прийняття невірної рішення щодо еквівалентності досліджуваних препаратів та методи їх зменшення.

Зазначене дає змогу у фармацевтичному секторі України здійснити гармонізацію законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами і нормами Європейського Союзу.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Григорьева А.С.*, Коханович Н.Ф.*, Краснопольский Ю.М.**

*Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины,

**НТУ «Харьковский политехнический институт»

Создание искусственных мембран липосом (Лс) является одним из перспективных направлений современной нанобиотехнологии. Липосомальные препараты (ЛсП) обладают рядом несомненных преимуществ: защищают клетки организма от токсического действия лекарственных средств (ЛС); пролонгируют действие введенного в организм ЛС; защищают лекарственные вещества от деградации; способствуют проявлению нацеленной специфичности за счет селективного проникновения из крови в ткани, что приводит к избирательной их концентрации в зоне очага поражения; изменяют фармакокинетику ЛС, повышая их фармакологическую эффективность; позволяют создать водорастворимую форму ряда гидрофобных ЛС, увеличивая тем самым их биодоступность.

В ходе работ по созданию ЛсП нами накоплен опыт по их разработке и промышленному производству. По нашему мнению эти препараты могут быть конкурентно способны на мировом фармацевтическом рынке. Оригинальность состава и технологии, высокая фармакологическая эффективность и низкая токсичность дают основание предположить, что создание условий производства, отвечающего требованиям GMP, даст возможность вывести указанную группу ЛсП на мировой фармацевтический рынок. Соответствие стандартам GMP является необходимым условием для «пропуска» продукции отечественной промышленности на мировые фармацевтические рынки.

В течение последних 30 лет нами проводятся разноплановые исследования по созданию различных препаратов на основе фосфолипидов (ФЛ). Исследования проводились по трем направлениям: создание сырьевой базы, позволяющей получать ФЛ высокой степени очистки; изучение зависимости биологической активности липидов от их структуры и состава, и на основе полученных данных создание лекарственных и диагностических препаратов; решение технологических задач по созданию ЛсП. Данные об эффективности и безопасности ЛсП, полученные на лабораторном уровне, часто не поддаются воспроизводству в масштабе промышленного производства. Это в значительной степени объясняется тем, что физико-химические свойства Лс, полученных в малом масштабе, не воспроизводятся в условиях промышленного получения. Хотя размеры и электрический заряд Лс измеряются и достаточно четко указываются в большинстве разработок по получению Лс, однородность ФЛ компонентов, экспозиция биохимически важных функциональных групп на наружной поверхности Лс, фиксированная толщина водного слоя, число ФЛ бислоев и т.д. зависит от масштаба производства. Кроме того, свойства Лс во многом определяются присутствием в них холестерина, жирнокислотным составом ФЛ, наличием тех или иных доменов ФЛ в структуре мембраны. Стабильность Лс в значительной степени зависит от режима замораживания и лиофилизации, используемого криопротектора, соотношения между ФЛ и криопротектором, жирнокислотного состава ФЛ, которые должны быть минимально окислены по двойным связям, размера и заряда Лс и ряда других факторов.

На основании обобщения результатов многолетних исследований и последующих технологических разработок предложена и реализована в производственных условиях технология получения ЛсП. В соответствии с данной схемой технология производства Лс включает следующие основные критические стадии: 1. Получение субстанции ФЛ; 2. Получение

раствора лекарственной субстанции в водном или органическом растворителе; 3. Получение ФЛ пленки; 4. Непосредственное получение Лс гомогенизацией и включение лекарственного средства; 5. Отделение, при необходимости, не включенного лекарственного средства; 6. Осветляющая и стерилизующая фильтрация; 7. Розлив препарата; 8. Замораживание и лиофилизация препарата; 9. Герметизация препарата в атмосфере инертного газа; 10. Контроль готового препарата; 11. Изучение стабильности и режима хранения ЛсП. По нашему мнению, обязательными методами контроля полученных ЛсП должно являться определение следующих параметров: величины частиц Лс, стерильности, токсичности, пирогенности (содержания эндотоксинов), содержания включенного в Лс вещества, количественного определения ФЛ компонентов и основного ЛС, рН, наличие стабилизаторов и др. Необходимым является определение в процессе изготовления и в готовом препарате продуктов перекисного окисления, например, индекса окисленности. Особое внимание необходимо уделять контролю примесей ФЛ и лекарственной субстанции образующихся в процессе производства и хранения препаратов. ЛсП необходимо контролировать по указанным параметрам как в процессе изготовления, так и в процессе хранения. Самостоятельным вопросом является растворение полученных лиофилизированных ЛсП в соответствующем растворителе перед использованием. Было обнаружено, что температура растворителя в значительной степени определяет размер Лс и количество включенного в Лс лекарственного средства. Так, например, при использовании растворителя с температурой от 37 °С до 50 °С для ресуспендирования свободных Лс (препарат «Липин») или Лс нагруженных лекарственной субстанцией (препарат «Липофлавон») размер частиц на 7 - 12 % меньше, чем при использовании растворителя комнатной температуры. По нашему мнению, подбор условий ресуспендирования зависит от ФЛ состава ЛсП, химической структуры криопротектора, ЛС и содержания компонентов. Исследования по определению условий ресуспендирования необходимо проводить для каждого конкретного препарата. Вопрос используемого растворителя (рН, концентрация компонентов) требует отдельного изучения, что связано с влиянием растворителя на размер Лс и снижением включения лекарственной субстанции в препарат. Необходимо отметить, что в каждом конкретном случае необходимо решать поставленные задачи, исходя из конечной цели: подбор липидных компонентов, источник их выделения и содержание; физико-химические свойства вводимого в Лс вещества; способ получения Лс; состав консервантов и стабилизаторов; режимы лиофилизации и хранения и ряд других факторов, определяющих качество и биологическую активность ЛсП. Критические стадии технологического процесса получения ЛсП были валидированы. Валидации также был подвергнут ряд аналитических методов контроля препаратов. Необходимо отметить, что за 25 лет нами были разработаны и внедрены 5 оригинальных ЛсП, полученных по предлагаемой технологической схеме. Препараты прошли необходимый объем доклинических и клинических исследований, зарегистрированы в Украине и внедрены в промышленное производство, являясь единственным реальным примером применения нанотехнологий в медицине. На разработку технологии, проведения обязательных исследований и регистрацию препарата уходит 6-8 лет в зависимости от предлагаемого ЛсП.

Нами с использованием предлагаемой технологии был разработан и внедрен в производство ряд ЛсП: Липин используемый в пульмонологии, кардиологии, нефрологии и акушерстве; Липодокс–противоопухолевый препарат; Лиолив – гепатопротектор (Лс форма антраля); Липофлавон (Лс форма кверцетина) – используемый в кардиологии (инфузия) и офтальмологии (глазные капли).

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Гриценко В.І., Рубан О.А.

Національний фармацевтичний університет

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є одним із найбільш розповсюджених захворювань чоловіків похилого віку. За даними літератури ознаки ДГПЗ виявляються більш ніж у 40% чоловіків у віці 50 років та більш ніж у 90% випадків у чоловіків 80 років.

Основними факторами ризику розвитку захворювання являються вік пацієнта, гормональні зміни і запальні процеси. Прогресуючий розвиток гіперплазії передміхурової залози полягає в основі виникнення ряду ускладнень: інфравезикальної обструкції, гострої або хронічної затримки сечовиведення, приєднання інфекцій сечовивідних шляхів, розвитку ниркової недостатності. В останні роки, у зв'язку зі збільшенням інформації про патогенез захворювання, появою нових методів медикаментозного лікування, а також усвідомленістю і більш раннім зверненням чоловічого населення до лікаря, значно знизилась кількість тяжких ускладнень. У більшості хворих розвиток гіперплазії не уявляє погрози для життя. Однак порушення, що виникають, можуть суттєво погіршити його якість.

Лікування ДГПЗ являє собою медичну та соціальну проблему у зв'язку з особливостями захворювання та зростаючою кількістю хворих на ДГПЗ за останні роки.

У теперішній час фармакотерапія займає важливе місце у лікуванні ДГПЗ та базується на результатах сучасних досліджень патогенезу захворювання та механізмів дії лікарських препаратів. Збільшується кількість хворих, що не потребують хірургічного лікування, і кількість пацієнтів, що бажають лікуватись препаратами з незначною кількістю побічних ефектів, низькою алергізацією організму і невисокою ціною.

Багато років тому існували одиничні препарати для лікування ДГПЗ. За останні роки значно збільшився асортимент лікарських препаратів, які дозволяють широко використовувати методи консервативного лікування хворих на ДГПЗ.

Основу сучасних схем фармакологічної корекції ДГПЗ складають простатопротектори. Простатопротектори – це лікарські препарати, що виявляють вплив на передміхурову залозу. Їх основними ефектами являються: протизапальний (антипроліферативний), антиоксидантний, антиішемічний, капіляропротекторний, антимікробний, ефекти, що відновлюють дисфункціональне сечовиведення, що нормалізують імунні, гормональні відношення і мікроциркуляцію в тканинах простати, сприяють відтворенню функцій органу. Простатопротектори нормалізують апоптоз тканинних елементів простати, забезпечують високу резистентність до розвитку запальних реакцій. В клінічній практиці простатопротектори широко використовуються при простатопатіях – хронічному простатиті, простатодинії, гіперпластичних процесах.

Враховуючи етіопатогенетичний підхід, можна виділити основні напрямки в розробці нових перспективних простатопротекторів – це антигормональна терапія, β_1 -адреноблокатори, протизапальні засоби, фітотерапія.

На сьогодні на фармацевтичному ринку України існує дефіцит препаратів, які проявляють комплексний фармакологічний ефект на всі патогенетичні ділянки патологічного процесу. Тому, створення нових високоефективних препаратів багатоспрямованої дії для лікування і профілактики доброякісної гіперплазії передміхурової залози являється актуальним і перспективним напрямком сучасної фармації.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРОУТВОРЮЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПЕКТИНУ Й КАРАГІНАНУ

Грубник І.М.

Національний фармацевтичний університет

У фармацевтичній технології при розробці препаратів м'якої форми випуску (гелі, мазі) широке поширення знайшли гідроколоїди – велика група органічних сполук, що за своєю природою найчастіше є полісахаридами зі складною розгалуженою хімічною структурою. Домінуючою властивістю гідроколоїдів є ефективне зв'язування води й перетворення її в системи з необхідними структурно-механічними, реологічними властивостями. Висока вологостримуюча здатність колоїдів обумовлена їхньою хімічною структурою, а саме наявністю величезної кількості гідрофільних груп. Гідроколоїди широко використовуються для загущення або стабілізації водних систем. Крім того, деякі гідроколоїди можуть утворювати гелі, діяти як флокулянти, плівкоутворюючі й антифрикційні речовини. Колоїди також можуть проявляти слабо виражені емульгуючі властивості завдяки наявності в структурі невеликої кількості гідрофобних груп. Таким чином, полісахариди змінюють й управляють реологічними властивостями водних систем.

При розробці венотропного гелю нами були досліджені структурно-механічні властивості пектину й карагінану, які широко використовуються в технології різних лікарських форм. У той же час, даних про поведінку карагінанових гелів недостатньо, щоб одержати повну уяву про реологічні властивості цього полісахариду. У зв'язку із цим доцільно вивчити процес одержання гідрогелів, встановити умови й терміни їхньої граничної стійкості, розробити рекомендації з їхнього застосування при одержанні продуктів гелеподібного типу.

У результаті вивчення в'язкості розчинів пектину і карагінану, встановлено, що пектин утворює найменш густі розчини, у той час як в'язкість 0,5 % розчину карагінану, у порівнянні з яблучним пектином, вище на 57 %. В'язкість пектинів і карагінану перебуває в прямо пропорційній залежності від їхньої концентрації в розчині.

При вивченні впливу рН середовища (у межах від 3,5 до 6,0) на в'язкість 0,1 % розчину карагінану й 0,5 % розчину бурякового пектину, встановлено, що в'язкість 0,1 % розчину карагінану мінімальна при рН 3,5, а найбільша в'язкість розчину спостерігається при значенні рН, близькому до нейтрального. В'язкість розчину пектину мінімальна при рН 5, а при рН 3,5 – максимальна.

При до даванні допоміжних речовин до гелів встановлено, що зі збільшенням масової частки сахарози підвищується в'язкість розчинів і пектину, і карагінану, що обумовлено змінами в процесі сольватації молекул структуроутворювачів й їхньою взаємною асоціацією в присутності електролітів. При подальшому збільшенні концентрації хлориду натрію в'язкість розчинів структуроутворювачів знижується.

Для вивчення стабільності гелів також були розраховані показники механічної стабільності. Механічна стабільність є показником міри руйнування структури в процесі необоротної деформації. Нами були розраховані показники механічної стабільності при різних температурах. Всі гелеві основи мали показники близькі до оптимальних, що свідчило про міцність структури досліджуваних полімерів. Також встановлено, що карагінани формують тверді та крихкі гелі, здатні до синерезису. Внесення до складу інших гідроколоїдів, дозволяє не тільки зменшити процес синерезису, але й модифікувати структурно-механічні властивості гелів, що дає змогу регулювати текстуру готової продукції. Таким чином, вивчені гелеутворювачі мали задовільні споживчі, фізико-хімічні, реологічні й технологічні властивості.

ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ГЛЮКОЗОВМІСНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ РОЗЧИНІВ У ПОЛІМЕРНІЙ УПАКОВЦІ

Гудзь Н.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Перитонеальний діаліз є одним з методів замісної ниркової терапії. При цьому методі використовуються розчини, які вводяться в очеревинну порожнину у великих об'ємах. У залежності від методу виконання перитонеального діалізу протягом тижня використовується від 56 до 160 л розчину. Розчини для перитонеального діалізу є препарати для інтраперитонеального застосування, які вміщують електроліти в концентраціях наближених до їх концентрації в плазмі та осмотичний агент (глюкоза, ікодекстрин, амінокислоти тощо). Під час термічної стерилізації глюкозовмісних розчинів утворюються різноманітні продукти деградації глюкози (ПДГ), які наділені токсикологічними властивостями. 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен (3,4-ДГЕ) ідентифікований як найбільш цитотоксична сполука, яка сприяє апоптозу лейкоцитів, ниркових клітин, а також перитонеальних мезотеліальних клітин. 3,4-ДГЕ є проміжною сполукою в реакції дегідратації глюкози між 3-деоксиглюкозоном і 5-гідроксиметилфурфуолом (5-ГМФ). 3,4-ДГЕ – це продукт відщеплення двох молекул води від молекули глюкози. Тому одним з найосновніших завдань фармацевтичної розробки є зменшення вмісту 3,4-ДГЕ за допомогою технологічних прийомів: додавання стабілізаторів для забезпечення оптимального значення рН розчину до стерилізації, оптимальні режим стерилізації, умови та час зберігання. Згідно вимог Європейської Фармакопеї такі стабілізатори як натрію метабісульфіт не рекомендується використовувати.

Упакуванням для перитонеальних діалізних розчинів можуть бути скляні, жорсткі або гнучкі полімерні контейнери. Кількість розчину, що використовується для ПД, залежить від об'єму черевної порожнини і складає 30–40 мл/кг для дорослих та дітей. З огляду на це, номінальний об'єм розчину в упаковці повинен знаходитися в межах від 0,5 до 5 л (0,5 л, 1,0 л, 1,5 л, 2,0 л, 3,0 л, 5,0 л).

Враховуючи високу здатність полівінілхлориду до випаровування води одним із завдань при виборі упакування є підбір матеріалу та його товщини для вторинного упакування, яке забезпечить мінімальні втрати води і як результат мінімальні зміни номінального об'єму та кількісного вмісту компонентів під час зберігання.

При фармацевтичній розробці глюкозовмісних розчинів на основі натрію гідрокарбонату необхідно розглянути декілька аспектів. Розчин натрію гідрокарбонату під час стерилізації та зберігання повинен знаходитися або в іншому контейнері, або в іншій камері дво- або трьохкамерного контейнера з метою запобігання утворення осаду кальцію або магнію карбонату та деградації глюкози в лужному середовищі. Як свідчать власні експериментальні дані у слабколужному середовищі ступінь розкладу глюкози з утворенням 3,4-ДГЕ та 5-ГМФ є найбільший. Концентрація буферної основи або їх суміші (натрію ацетат, натрію лактат або натрію гідрокарбонат) в препараті повинна знаходитися в наступному діапазоні 30-60 ммоль/л. Тому для забезпечення такої концентрації і оптимального значення рН 6,5-8,0 змішаного перед застосування розчину необхідно забезпечити рН від 2,0 до 3,0 в камері, що вміщує електроліти та осмотичний агент, та підібрати оптимальну концентрацію натрію гідрокарбонату в окремій камері чи контейнері.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БІОДОСТУПНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Гуреєва С.М., Завалько І.В.

Відкрите акціонерне товариство «Фармак»

Фізико-хімічні властивості лікарської субстанції, технологічні процеси, що впливають на її властивості під час приготування ліків, характер та кількість допоміжних речовин, які інтегровані до складу лікарської системи, в літературі прийнято називати умовним терміном «фармацевтичні фактори». «Фармацевтичні фактори», в свою чергу, поділяються на фізико-хімічні, біофармацевтичні та фізіологічні. При розробці лікарського препарату необхідно враховувати всі чинники, що впливають на абсорбцію та транспорт активного фармакологічного інгредієнту (АФІ), а отже на його ефективність та біодоступність.

До основних фізико-хімічних факторів відносяться наступні:

- розчинність;
- проникність;
- кристалічна форма та поліморфізм;
- розмір часток;
- площа поверхні;
- константа іонізації;
- точка плавлення;
- коефіцієнт розподілу вода/олія та інші.

Розчинність та проникність – найбільш значущі показники, що впливають на абсорбцію ліків. У зв'язку з цим лікарські субстанції прийнято поділяти на 4 групи за системою біофармацевтичної класифікації (BCS):

- I. Лікарські засоби з високими розчинністю та проникністю;
- II. Лікарські засоби з низькою розчинністю та високою проникністю;
- III. Лікарські засоби з високою розчинністю та низькою проникністю;
- IV. Лікарські засоби з низькими розчинністю та проникністю.

Компоненти, що належать до першого класу, не мають абсорбційних обмежень. Фактором, що може впливати на біодоступність таких компонентів є лише швидкість випорожнення шлунку.

В той же час, для компонентів другого класу стратегія розробки повинна бути направлена на збільшення розчинності, для третього класу – на збільшення проникності. Найбільш проблемна розробка препаратів четвертого класу.

Для експериментального визначення абсорбції лікарського препарату використовують показник максимальної абсорбційної дози, що залежить від розчинності компонентів (у мг/мл при рН=6,5), константи трансінтестинальної абсорбції (перфузійний експеримент на щурах), об'єму тонкого кишечника (≈ 250 мл) та часу проходження через тонкий кишківник (≈ 4 години).

Основні напрямки по збільшенню розчинності малорозчинних субстанцій:

- зменшення розміру часток;
- оптимальний режим перемішування;
- правильний вибір температурного режиму;
- солеутворення (так, у препараті Ревмоксикам, розчин для ін'єкції, для збільшення розчинності малорозчинного мелоксикаму використовується N-метилглюкамін, меглюмінова сіль мелоксикаму добре розчинна у воді);

використання співрозчинників (поліетиленгліколь, пропіленгліколь, полівінілпіролідон та інші).

В залежності від впливу на фармакокінетику ліків розрізняють наступні біофармацевтичні фактори:

- вид лікарської форми;
- природа й кількість допоміжних речовин;
- виробничий процес і спосіб приготування

До фізіологічних факторів, що впливають на ефективність лікарського препарату відносяться:

- стан гастроінтестинального тракту (наявність жовчних кислот, електролітів, холестеролу, протеїнів та ліпідів);
- рН (шлунок 1-2, тонкий кишечник 5-8, дванадцятипала кишка 5-6, пряма кишка 7-8);
- білки-переносники або субстрати для білків переносників (наприклад, пролікарський препарат Валавір, діючою речовиною якого є валін-ацикловір перевищує за фізіологічною активністю ацикловір у 3-4 рази. Це пов'язано з кон'югацією ацикловіру з амінокислотою валіном, яка в організмі зв'язується з пептидним транспортером, легко проходить через апікальну та базальну мембрану тонкого кишківника та швидко потрапляє у загальний кровотік);
- взаємодія з лікарськими засобами та продуктами харчування;
- стать та вік;
- біоритми (наприклад, своєчасне превентивне призначення антигістамінних препаратів значно збільшує їх ефективність при сезонних алергічних захворюваннях).

Вивчення всього спектру фармацевтичних факторів є цілком обов'язковим з погляду розробки лікарських препаратів через їх істотний вплив на динаміку biodоступності, фармакокінетичних та фармакодинамічних показників лікарських субстанцій, їх стабільності у процесі зберігання.

ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ НОВИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Давтян Л.Л., Власенко І.О., Коритнюк Р.С., Оліфірова Т.Ф., Коритнюк О.Я.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Вибір лікарської форми і шляху введення її в організм має суттєве значення для успішної фармакотерапії того чи іншого захворювання, оскільки препарат впливає на патологічний процес в організмі не лише за допомогою активної речовини, а і за допомогою сукупності своїх властивостей.

М'які лікарські засоби у вигляді паст, мазі, крему, гелю та плівок, широко використовуються у всіх галузях медицини: хірургія, стоматологія, гінекологія і т.д.

Аналізуючи стан українського фармацевтичного ринку доречно наголосити на тому, що МЛФ станом на 1.02.2010 р. складають майже 12 % від загальної кількості лікарських форм. Тому, створення м'яких лікарських засобів є актуальною проблемою медицини та фармації.

В напрямку створення нових багатокомпонентних м'яких лікарських засобів, які б відповідали сучасним вимогам, займаються на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л.Шупика під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Л.Л. Давтян. Розроблено та введено в практичну фармацію ряд м'яких лікарських засобів у вигляді кремів, гелів та мазей для стоматології. Ведуться експериментальні дослідження по створенню нових лікарських засобів для інших галузей медицини: хірургії, дерматології, гінекології.

Сучасним напрямком фармацевтичної технології є розробка складу та технології нових пролонгованих препаратів у вигляді лікарських плівок, які відносяться до класу матричних терапевтичних систем дифузійного типу. Це особливо актуально, так як в Україні перелік вітчизняних лікарських плівок у вигляді розроблених терапевтичних систем поки що незначний.

Враховуючи, що широке застосування апікаційних лікарських плівок знайшло в стоматології на кафедрі зосередили свою увагу на розробці стоматологічних лікарських плівок, до яких є специфічні медико-біологічні вимоги. Розроблено лікарські плівки антимікробної та протівірусної дії, які дозволяють депонувати ДР в місці застосування, забезпечуючи точність дозування, стабільність, пролонговану дію та високу терапевтичну ефективність.

Окремим напрямком наукової школи є дослідження по створенню двошарових лікарських плівок. Кандидатом фармацевтичних наук Власенко І.О. розроблено та науково обґрунтовано склад та технологію двошарових лікарських комбінованої антимікробної та протизапальної дії. Даний лікарський засіб забезпечує поетапне вивільнення діючих речовин, що важливо враховуючи етіологію та схему лікування захворювань пародонту.

Ще одним перспективним напрямком є створення пролонгованих лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин.

Таким чином, наукова робота сучасної школи м'яких лікарських засобів професора Л.Л. Давтян сприяє розширенню асортименту вітчизняних пролонгованих апікаційних лікарських засобів та наданню медикаментозної допомоги хворим на сучасному рівні.

ДОСВІД СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ТІОТРИАЗОЛІНУ

Демчук М.Б., Тригубчак О.В., Васенда М.М., Кучеренко Л.І., Грошовий Т.А.
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Серед багатьох вітчизняних препаратів клініцисти значну увагу приділяють тіотриазоліну. Завдяки протиішемічним, мембраностабілізуючим, репаративним, протизапальним, антиоксидантним і імуномодуючим властивостям, його активно використовують у терапевтичній, неврологічній, хірургічній, гінекологічній і педіатричній практиках. Досвід практичного поєднання тіотриазоліну з іншими лікарськими речовинами дав значний поштовх до створення комбінованих препаратів. Додавання тіотриазоліну приводить до зниження негативного впливу кислоти ацетилсаліцилової на слизову оболонку шлунку (гастротоксичність). Пропонована комбінація кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном володіє вираженими антиоксидантними, антиагрегантними, фібринолітичними і ангіопротекторними властивостями. Нами вперше розроблено таблетки кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотриазоліном, покриті кишково-розчинною оболонкою. З метою їх виготовлення доцільно до суміші кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном додавати науково обґрунтований склад допоміжних речовин. Після змішування методом прямого пресування отримуються таблетки-ядра. Запропоновано оптимальний склад полімерного покриття на основі SeleCoat NAQ-01656 рожевого (забезпечує стійкість таблеток до кислого і водного середовища, прийнятний для промислового виробництва, оскільки наноситься з водної дисперсії) і опрацьовано технологію нанесення кишково-розчинної оболонки в установці псевдозрідженого шару. Застосування тіотриазоліну у поєднанні з блокатором H₂-гістамінових рецепторів – фамотидином, посилює терапевтичний ефект останнього. Комплекс із включенням тіотриазоліну нормалізує активність антиоксидантної системи захисту організму, що приводить до швидкого регресу клініко-морфологічної симптоматики кислотозалежних захворювань. За допомогою методів математичного планування експерименту вивчено вплив 25 допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток фамотидину з тіотриазоліном. На підставі цих досліджень були відібрані кращі допоміжні речовини. Після дослідження їх кількісних характеристик запропоновано оптимальний склад і спосіб виготовлення таблеток фамотидину з тіотриазоліном. На таблетки-ядра необхідно було нанести полімерну оболонку, яка повинна була б усунути подразнюючу дію фамотидину на слизову оболонку шлунку, приховати його гіркий смак та підвищити стабільність діючих речовин в таблетках при зберіганні. З цією метою нами вивчено вплив різних плівкоутворювачів, пігментів, пластифікаторів, барвників. Підібрано плівкоутворюючу систему, яка забезпечує утворення півки на поверхні таблеток. Поєднання сполук магнію з тіотриазоліном є ефективним для попередження переривання вагітності. При цьому магній виступає у якості токолітика, зменшує кількість побічних ефектів. Тому доцільно поєднувати дані лікарські речовини в одній лікарській формі, оскільки дана комбінація може знайти використання при різних захворюваннях. Раціональним є поєднання магнію аспарагінату, тіотриазоліну з гліцином, який виявляє стресопротекторну, антистресову і ноотропну дію. Дана комбінація може використовуватися у неврології та психіатрії в якості нейрометаболического церебропротектора при постінсультних станах, родових травмах, алкогольної енцефалопатії, нейроінтоксикації, затримці розумового розвитку у дітей. Проведені дослідження доводять потенціювання тіотриазоліном різних властивостей лікарських речовин, а також зниження побічних реакцій препаратів. Розроблені комбінації на основі тіотриазоліну можуть бути використані для раціоналізації фармакотерапії, підвищення її ефективності та безпечності.

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ КОМБІНОВАНИХ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ВІД КАШЛЮ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

Дмитрієвський Д.І., Басакіна І.І.

Національний фармацевтичний університет

Гостро виникаючий кашель, який має багатовекторні особливості етіології та патогенезу, є одним з головних симптомів ураження органів дихання, що погіршує якість життя пацієнта, а також може бути причиною небезпечних ускладнень. З метою комплексного підходу до лікування даної патології доцільним є створення комбінованого лікарського препарату на основі ацетилцистеїну, амброксолу гідрохлориду, сальбутамолу сульфату і кислоти аскорбінової, а для підвищення біологічної доступності лікарського засобу варто розробити раціональну лікарську форму – шипучі таблетки.

На підставі попередніх досліджень технологічних і фізичних властивостей діючих речовин було встановлено, що отримання шипучих таблеток даного складу методом прямого пресування неможливо. Вищезазначене обумовлено дрібним розміром часток субстанцій, які використовуються у маленьких дозах (амброксолу гідрохлорид і сальбутамолу сульфат) та великою різницею показників насипної густини досліджуваних речовин.

Для обґрунтування оптимального складу та раціональної технології виготовлення таблеток нами було проведено вивчення впливу допоміжних речовин на якість готових таблеток, що і склало мету дослідження.

Для реалізації цього завдання, було застосовано метод математичного планування експерименту, а саме: трьохфакторний дробний план на основі латинського квадрату 4Ч4, який дозволяє при проведенні 16 дослідів встановити вплив 12 допоміжних речовин на фоні добрих в статистичному значенні властивостей. Відгуками служили плинність, насипна густина грануляту, його кут природного укусу, стійкість до роздавлювання, стиранність і розпадання отриманих таблеток.

Всі допоміжні речовини були поділені на 3 групи: наповнювачі (фактор А) – а₁-сорбітол, а₂-манітол, а₃-глюкоза, а₄-лактоза; зв'язуючі речовини (фактор В) – b₁-ПВП с/м, b₂-Kollidon 90, b₃-Plasdone S630, b₄-Kollidon 25; опудрюючі (фактор С) – с₁-кислота фумарова, с₂-ПЕГ 4000, с₃-лейцин, с₄-гліцин. Слід зауважити, що при виготовленні таблеток було обрано метод сумісного вологого гранулювання з використанням у якості гранулюючого агента 5% спиртових розчинів зв'язуючих речовин, який дозволить спростити технологію та підвищити стабільність препарату завдяки зменшенню питомої поверхні контакту та реакційної здатності.

Результати досліджень підлягали дисперсійному аналізу. Отримані дані показали, що на насипний об'єм та кут природного укусу грануляту впливають фактори $A > C > B$, на його плинність – $C > A > B$ при взаємодії між ними та незначущості фактору В. На міцність таблеток в найбільшій мірі впливають фактори С і А, на стиранність – лише фактор А. Варто зазначити, що при визначенні часу розпадання таблеток всі три фактори статистично незначущі, що дозволяє стверджувати про отриманий близький за значенням результат при використанні будь-якої речовини (від 1 до 4 хвилин). На наступному етапі було проведено множинні порівняння отриманих результатів за допомогою критерію Дункана і відібрано кращі з них.

Отримані результати будуть враховані та використані при подальших дослідженнях щодо визначення функції бажаності та впливу кількісних факторів на основні показники якості таблеток.

ТЕМПЕРАТУРНИЙ ФАКТОР ТА ЙОГО ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ З ГЛІФАЗИНОМ

Дмитрієвський Д.І., Куцанян А.С.

Національний фармацевтичний університет

Одним з визначальних факторів в технології супозиторіїв, що виготовляються методом лиття і який підлягає строгому контролю в процесі їх виробництва є температура. Це пов'язано з тим, що плавлення супозиторної основи є обов'язковим елементом одержання гомогенної маси і фактором, який забезпечує однорідність дозування супозиторіїв. Тому для кожного конкретного складу супозиторіїв потрібно обґрунтувати температурний режим виготовлення супозиторної маси та її розливу. Верхня межа цієї температури повинна бути нижчою від температури розкладання самого чутливого (до температури) інгредієнта, а нижня – вищою від температури твердіння супозиторної маси при якій вона ще рухається (розливається) але в ній вже відбувається структурування, що характеризується переходом від ньютонівського типу течії системи до не ньютонівського типу. Це дуже важливо так як у такій системі вже не буде відбуватись седиментація твердої фази, тобто інгредієнтів які знаходяться у суспендованому стані і при такій температурі заповнення супозиторних форм (чарунок) буде найбільш повним і не приведе до утворення воронкоподібних стрижнів (пустот) при охолодженні. Для визначення верхньої границі нагрівання супозиторної маси останнім часом застосовується метод термогравіметричного дослідження при якому вивчається вплив температури на фазові переходи у тій чи іншій речовині, або в лікарській системі, в результаті чого фіксується (визначається) температура при якій починається розкладання одного з її компонентів. Ця температура і буде верхньою межею до якого можливе нагрівання даної системи (супозиторної маси). Нижня температурна межа супозиторної маси може бути визначена за допомогою дослідження «реологічної поведінки» даної системи при різних температурах. Це буде температура при якій починається структуризація системи, що може бути зафіксовано по зростанню структурної в'язкості системи (маси) або збільшенню напруги зсуву. Як правило, цей температурний «коридор» для більшості супозиторних мас лежить в інтервалі 2-3°C, що повинно контролюватись при виробництві супозиторіїв. Нами, для лікування діабету середньої важкості запропоновані супозиторії активною речовиною яких являється комплексний препарат «гліфазин», одержаний з трави квасолі звичайної. Основою даних супозиторіїв слугує сплав поліетиленоксидів 1500 та 400 у співвідношенні 95:5.

Мета даної роботи – дослідження впливу температури на стабільність (складових та лікарської системи в цілому) та структурно-механічні властивості запропонованого складу супозиторіїв для наступного обґрунтування температури виробництва даного лікарського препарату. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою. Записували криві Т (зміна температури), ТГ (зміна ваги), ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів), ДТГ (диференційована крива зміни ваги). Швидкість нагрівання складала 5°C за хв. Вага зразка та еталонної речовини складала 200 мг, як еталонну речовину використовували оксид алюмінію. Реологічні дослідження супозиторних мас з гліфазином проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» в межах температур від 40 до 55°C, за яких відбувається структурування системи, при різних градієнтах швидкості зсуву. За даними термогравіметричного аналізу встановлено, що в інтервалі температур 20-200°C нижня межа температурних перетворень (62°C) відноситься до рослинної субстанції – гліфазину. При даній температурі було зафіксовано незначну втрату в масі, що було віднесено на рахунок вологи яка була абсорбо-

вана гігроскопічним зразком. Початок плавлення компонентів супозиторної маси було зафіксовано при 30°C (для частоті основи), пік плавлення основи та повного складу супозиторіїв припадає на температуру 50°C. Розклад складових супозиторіїв був зафіксований при температурі 193°C та вище. Таким чином, даний фрагмент досліджень дозволив встановити верхню границю нагрівання супозиторної маси в межах якої не відбуваються процеси деструкції складових лікарського препарату. Ця температура 60°C. Проведені реологічні дослідження показали, що при температурі 54°C та вище супозиторна маса характеризується низькими значеннями реопараметрів та відсутністю петлі гістерезису, що свідчить про відсутність тиксотропних властивостей системи та наближення течії до ньютонівського типу. При температурі 52°C тип течії системи змінюється і має псевдопластичний характер. У системі з'являються тиксотропні властивості, про що свідчить наявність петель гістерезису, причому, чим нижча температура, тим більша площа петель гістерезису. Пов'язуючи поведінку течії розтопленої супозиторної маси з технологією виготовлення супозиторіїв з гліфазином можливо обґрунтувати температурні режими виготовлення та дозування в первинний пакувальний матеріал. У зв'язку з тим, що при температурі 53-54°C супозиторна маса має низькі реопараметри, при виготовленні та дозуванні при даній температурі можлива седиментація лікарської речовини, що може призвести до порушення однорідності. При зниженні температури до 50°C структурно-механічні властивості супозиторної маси настільки збільшуються що це приводить до уповільнення її текучості та утруднення дозування супозиторіїв. Тому найбільш раціональною температурою дозування супозиторної маси є інтервал 51-52°C при якому вона ще рухається, але в ній вже не відбувається осідання (седиментація) твердої фази. Для перевірки обґрунтованості температурних параметрів в технологічному процесі були проведені контрольні дослідження по режиму гомогенізації супозиторної маси при температурі 53-54°C, а також ефективності та якості дозування у циліндри з прозорого скла та у контурну стрічку з ПВХ в інтервалі температур 51-54°C. При дослідженні процесу гомогенізації додатково були обґрунтовані такі важливі технологічні фактори як швидкість та термін перемішування маси контролюючи рівномірність розподілу твердої фази (гліфазину) в основі. При цьому, супозиторну масу гомогенізували з різною швидкістю обертання мішалки (0,9с-1 та 1,5с-с) протягом 15, 30, 60 і 90хв. Через визначені проміжки часу відбирали зразки супозиторної маси з верхнього та нижнього шарів ємності та аналізували на вміст гліфазину. В процесі дослідження ефективності та якості дозування, супозиторну масу розливали при температурі її гомогенізації (53-54°C), а також при температурі яка обґрунтована для проведення даної операції (51-52°C), спостерігаючи за седиментацією забарвленого в коричневий колір порошку гліфазину в супозиторній масі, що знаходиться у циліндрі з прозорого скла. В процесі дослідження були використані супозиторні маси з різними ступенями подрібнення твердої фази: зразок №1 містив дрібнодисперсну фракцію гліфазину (від 3 до 30 мкм), зразок №2 – грубо дисперсну (від 30 до 60 мкм). Аналіз одержаних даних показав, що однорідності супозиторна маса досягла тільки при перемішуванні її протягом 60 хв мішалкою з частотою обертання 0,9с-1, або 30 хв при перемішуванні з частотою обертання мішалки 1,5с-1. При досліджуванні впливу температури супозиторної маси на інтенсивність седиментації порошку гліфазину з різним ступенем подрібнення було встановлено, що в інтервалі температур 53-54°C відбувається незначна седиментація тільки більш грубо дисперсної фракції. Тому, враховуючи результати реологічних досліджень, процес розливу (дозування) слід приводити при температурі 51-52°C.

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ЩОДО РОЗРОБКИ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Дячук К.М., Давтян Л.Л.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

В загальній структурі дерматологічних захворювань одне з основних місць займають дерматомікози, що ускладнені гіперкератозами. У зв'язку з цим актуальним є пошук, розробка та біофармацевтичне дослідження нових високоефективних м'яких лікарських засобів з широким спектром антимікробної дії.

Одним із завдань наших досліджень є методологічне обґрунтування розробки лікарських форм на основі офіційних речовин з протигрибкової, протизапальної та кератолітичної активністю, що дозволить створити на їх основі дерматологічні м'які лікарські засоби місцевої дії.

Враховуючи складний етіопатогенез даного захворювання нами обґрунтована методологія створення комбінованого ЛЗ антимікробної, протигрибкової, протизапальної та кератолітичної дії. Розроблена нами методологічна концепція базується на виконання комплексу маркетингових, фізико-хімічних, фармако-технологічних і біофармацевтичних досліджень.

Концепція включає три блоки досліджень: маркетингове, дослідницьке та біологічне. Завершальною стадією кожного блоку є проміжний результат, що забезпечує постановку завдань для наступних етапів досліджень.

Кожен блок досліджень складається з декількох етапів.

Перший блок - маркетингові дослідження включає три етапи: аналіз наукової літератури, вивчення фармацевтичного ринка на наявність препаратів зазначеної групи, аналіз конкурентної середовища. Основними критеріями даного блоку є оцінка хімічної структури речовин, що застосовуються в дерматології, антимікробна, протигрибкова та кератолітична активність діючих речовин.

Другий блок – дослідницький - включає основні етапи досліджень: вибір оптимальної лікарської форми для адекватної області застосування даного препарату; вибір оптимальної технології; створення лікарської форми та її біофармацевтична оцінка. Основними критеріями даного блоку є показники фармако-технологічної якості розробленого препарату. При цьому

забезпечуються необхідні показники якості опрацьованих лікарських засобів: технологічність та ефективність. Кожен із етапів другого блоку представляє собою багатогранну систему досліджень, результати якої взаємопов'язані. Результатом даного блоку досліджень є створення лікарських препаратів, що відповідають вимогам нормативної документації.

Третій блок – біологічні, які включають оцінку специфічної фармакологічної активності розроблених лікарських форм на доклінічному етапі їх створення, а також розробку НТД на опрацьовану лікарську форму.

Таким чином, методологічний підхід дозволяє на основі алгоритмічного принципу виявляти біодоступність та специфічну активність, підтвердити її в експериментах *in vitro* та *in vivo*, розробити раціональні стабільні лікарські форми з відповідною фармакологічною активністю.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕМПЕРАТУРИ НА АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ БАКТЕРІОФАГІВ

Срещенко О.А., Стрельников Л.С., Кабачний Г.І., Стрілець О.П.
Національний фармацевтичний університет, кафедра біотехнології

На сьогоднішній день все більше з'являється робіт присвячених проблемі гнійно-септичних захворювань та методам їх лікування. Основним методом місцевої терапії гнійно-запальних уражень шкіри та слизових оболонок є використання препаратів до складу яких входять антисептики та антибіотики, які окрім переваг мають і суттєві недоліки: алергічні реакції, побічні дії, неможливість застосування з метою профілактики, виникнення явища резистентності патогенної мікрофлори, тощо.

У зв'язку з цим перспективним та актуальним напрямком сучасної фармацевтичної науки у вдосконаленні профілактики та лікування гнійних інфекцій є розробка нових лікарських засобів антибактеріальної дії, які будуть альтернативою сучасним антибіотикам. Однією з таких альтернатив є застосування бактеріофагів, які мають високі протимікробні властивості. Використання бактеріофагів має багато переваг перед використанням антибіотиків, а саме: бактеріофаги можуть використовуватися вагітними та жінками під час лактації, з метою профілактики, не викликаючи при цьому розвитку резистентності, токсичних та алергічних явищ, мають повну сумісність з іншими лікарськими засобами. На кафедрі біотехнології проводиться розробка складу та технології нової лікарської форми з комплексом бактеріофагів у вигляді піни медичної. Розробка пінного препарату передбачає попереднє створення стабільної емульсійної системи з комплексом бактеріофагів. Технологія приготування емульсій потребує використання підвищених температур (40-70 °C) для розплаву ПАР, розчинення допоміжних речовин, тощо. У зв'язку з тим, що бактеріофаги є біологічними об'єктами з термолабільними властивостями, нами була обґрунтована оптимальна температура ведення технологічного процесу та її вплив на специфічну антимікробну активність комплексу бактеріофагів. За даними наукової літератури більшість фагів інактивуються при температурі вищій, ніж температура деструкції бактеріальних клітин (від 45 °C). Найбільш чутливими до впливу підвищеної температури є стафілококовий та стрептококовий бактеріофаги, які входять до складу використаного гідрозолу комплексу бактеріофагів. Тому в першу чергу для обґрунтування ведення технології отримання емульсії з комплексом бактеріофагів нами був вивчений вплив температури на антимікробну активність стафілококових та стрептококових бактеріофагів. Вплив температури на специфічну активність комплексу бактеріофагів вивчали в інтервалі температур від 30 до 70 °C з часом експозиції від 15 до 60 хв. Для цього комплекс бактеріофагів у кількості 20 мл вміщували у стерильну скляну ємкість, герметично закупорювали та поміщали в термостат при заданій температурі. Після експозиції визначали антимікробну активність фагів по відношенню до тест-культур стафілококу та стрептококу. Проведені дослідження показали, що активність комплексу бактеріофагів є пропорційно залежною величиною від температури та часу експозиції. Так, при температурі від 60 °C та часу експозиції 60 хв активність стафілококових фагів знижується на 10%. Антимікробна активність стрептококових фагів також знижується з 10-5,5 до 10-5,0.

Таким чином, нами як критичний температурний фактор була обрана температура 60 °C з часом експозиції 60 хв, як оптимальний температурний фактор температура 55 °C з часом експозиції до 60 хв. Отримані результати дають змогу отримувати емульсію з високою антимікробною активністю.

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З АМІКСИНОМ

Єрмощенко С.А.^{1,2}, Турянська Г.М.²

¹Вінницький медичний коледж ім. акад. Д.К. Заболотного,

²Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова

Захворюваність на вірусні інфекції як в Україні, так і у всьому світі, досягла високого рівня і продовжує зростати з року в рік. В даний час найбільш розповсюдженими вірусними захворюваннями є грип, ГРВІ, герпетичні, цитомегаловірусні інфекції та їх поєднання. За інформацією МОЗ України епідемічна ситуація щодо більшості вірусних захворювань в державі за останні 5 років зросла приблизно на 25% [1].

Грип – наймасовіше захворювання людини, на яке щороку на планеті хворіє 0,5 – 1 млрд. людей. За даними офіційної статистики, в Україні щороку реєструється 4,5 – 5 млн. випадків захворювання на грип та ГРВІ. Майже в 50 % випадків захворювання протікають з ускладненнями [1,2].

Грип небезпечний тим, що призводить до тяжких ускладнень майже всіх систем організму. Найчастіше ускладнення бувають з боку дихальної, серцево-судинної, нервової, сечостатевої та ендокринної систем. Найнебезпечнішими ускладненнями вважають бронхіти, пневмонії (летальність – 2 – 5 %), бронхіальну астму, абсцес легень, менінгіти і енцефаліти (летальність до 40%) [2].

Перспективним методом лікування вірусних інфекцій є застосування препаратів із широким спектром протівірусної активності, що стимулюють синтез інтерферонів (ІФ) в організмі. Застосування індукторів ІФ має багато переваг перед введенням екзогенних ІФ – стимуляція вироблення власних ІФ, що не мають чужорідної антигенності [3]. Одним із небагатьох індукторів ІФ є Аміксин, клінічна ефективність якого доказана для профілактики і лікування вірусних інфекцій.

На фармацевтичному ринку України дуже вузько представлені засоби для ректального застосування. Аміксин в Україні вже випускається для перорального застосування як таблетованої лікарської форми. При пероральному введенні аміксин проходить шлунок, всмоктується в кишечнику і перш за все потрапляє в печінку, де й визначається у першу добу після прийому в максимальній кількості. Лише потім аміксин (60% від вжитої дози) потрапляє в кров і розноситься до інших органів [5]. Тому, можна передбачити, що швидкість і порядок розподілу аміксину при пероральному введенні недостатні для лікування вище вказаних ускладнень грипу, які розвиваються дуже швидко. Тому перспективною є розробка нової лікарської форми аміксину для ректального застосування (у вигляді супозиторіїв), оскільки даний шлях введення має ряд переваг. Найголовніша - швидке і майже повне всмоктування ліків.

При ректальному введенні ліки потрапляють безпосередньо в нижню порожнисту вену (тобто в системний кровоток, а саме в праве передсердя). Кров від серця далі по судинах потрапляє в легені, органи ший і голови, інші органи.

Передбачається, що при ректальному введенні аміксин швидше потрапить до легень, органів ший, голови, тощо.

Для приготування ректальних супозиторіїв з аміксином (100 мг аміксину у супозиторію масою 2 г) був використаний метод виливання, який вважається універсальним і має ряд переваг над іншими методами.

Вибір супозиторної основи проведено з урахуванням структурно-механічних власти-

востей, оптимальності в процесі виготовлення і зберігання, впливу на швидкість і повноту вивільнення аміксіну. В експериментах використанні такі основи як: мильно-гліцерінова, тверді жири типів А і Б, желатино-гліцерінова, поліетиленоксидна, бутирол, суміш гідрогенізованих жирів з парафіном і воском, ланолева. Для подальшого вивчення було відібрано поліетиленоксидні (ПЕО-400, ПЕО-1500 і ПЕО-4000) і желатино-гліцерінову основи, оскільки інші супозиторні композиції не відповідали органолептичним і технологічним параметрам (викликали швидке застигання супозиторної маси, їх крихкість, утворення мазеподібної або карамелеподібної консистенції, неоднорідність змішування тощо). Розрахунок маси гідрофільних основ проводився з урахуванням модулю переходу від жирової основи.

Експериментально встановлено, що оптимальним є введення аміксіну в основу у вигляді водного розчину.

Вивчення вивільнення аміксіну із різних основ було проведено методом дифузії в агар за критерієм діаметру зони забарвлення та діалізом через біологічну мембрану.

Аміксин вивільняється із супозиторної маси, дифундує в агаровий гель, утворюючи забарвлену зону. Найбільша зона забарвлення і швидкість вивільнення спостерігалась у випадку супозиторіїв на основі поліетиленоксидів. Так як дослідження впливу основи на вивільнення діючих речовин може передбачати поведінку супозиторіїв в організмі, було досліджено вивільнення аміксіну із різних основ методом діалізу через біологічну мембрану. Результат оцінювався візуально за залишком супозиторної маси на мембрані і за зміною забарвлення діалізату в порівнянні з вихідним розчином. У всіх випадках забарвлення діалізату візуально відрізнялось від забарвлення вихідного розчину, супозиторна маса не залишалась на мембрані, що свідчить про її повне проходження через мембрану. Але для супозиторіїв на поліетиленоксидній основі вище вказані явища спостерігались за менший час.

Отримані результати дослідження вивільнення аміксіну із різних основ вказують на перевагу супозиторних композицій на поліетиленоксидній основі, оскільки вони забезпечують швидше і повніше вивільнення, ніж інші композиції. За формою, розміром, однорідністю змішування, значенням середньої маси, однорідністю маси, часом розчинення, значенням рН водних витягів всі зразки виготовлених супозиторіїв відповідають вимогам нормативної документації [5]. Можна передбачити, що найкомфортнішим для середовища прямої кишки будуть супозиторії на поліетиленоксидній основі.

Висновки: Вперше показана принципова можливість отримання супозиторних лікарських форм аміксіну, які відповідають вимогам нормативної документації. За органолептичними показниками і технологічними параметрами як оптимальну основу для супозиторіїв з аміксином пропонується поліетиленоксидна. Найповніше і найшвидше аміксин вивільняється з супозиторіїв на поліетиленоксидній основі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

<http://moz.gov.ua/ua/>.

Андрейчин М.А. Противірусні засоби в лікуванні хворих на гострі респіраторні інфекції//Клінічна імунологія, алергологія та інфектологія.–2007.- №2(7). – с.17-19.

Біловол О.М., Князькова І.І. Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування //– Внутренняя медицина. – 2008. - №2(8). – с.8-9.

Distribution of ¹⁴C-Tilorone in Mice, Wacker A., Lodemann E., Gaur V., Diederich J., *Naturwissenschaften* 59 (1972), p.520.

Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-е видання, 2001. – 531с.

ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ЯК АСПЕКТ ТЕХНОЛОГІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ УКРАЇНИ

Жуковіна О. В., Грецька Г. А., Чернов А. М.
Національний фармацевтичний університет

Безпечне проведення технологічних процесів – одна з головних вимог функціонування промислових виробництв. Забезпечення нормативів техніки безпеки досягається сумісним вирішенням технологічних, технічних та організаційних завдань.

Звичайно, при вирішенні виробничих питань, основна увага приділяється забезпеченню параметрів технологічних процесів і працездатності обладнання. Питання техніки безпеки мають допоміжне значення і вирішуються у разі виникнення критичних ситуацій і у випадках підвищення активності інспектуючих органів. Ситуацію із виконанням приписань нормативних документів ускладнює їх значна чисельність і часта зміна.

Наведені вище міркування підказали нам підхід, реалізований в дослідженнях, результати яких викладені у наступному повідомленні. Суть запропонованого алгоритму досліджень полягає в тому, що на першому етапі нами зроблена спроба проаналізувати наслідки впливу виробничої діяльності на організм людини, виявити шкідливі чинники кожного виробництва, які можливо виключити удосконаленням технологічних рішень та обладнання.

Узагальнення результатів досліджень дозволило визначити перспективні напрямки розвитку промислових технологій та їхнього апаратурного оформлення.

Розроблені рекомендації, які дають змогу урахувувати вимоги техніки безпеки при модернізації і проектуванні сучасних фармацевтичних підприємств.

Як предмет дослідження нами обрані професійні захворювання, які пов'язані з умовами праці і виникають при систематичному тривалому контакті працюючих із вихідними, проміжними та кінцевими продуктами фітохімічних виробництв. Ці речовини здатні вражати шкіряні покрови, слизові оболонки та дихальні шляхи працюючих. Додатковий вплив чинять фізичні та біологічні чинники, які збільшують імовірність захворювань.

Проведений аналіз дав змогу встановити, що найбільш розповсюдженими у фітовиробництві є професійні захворювання шкіри, які пов'язані з подразнюючим і сенсibiliзуючим впливом у комбінації з екзо- та ендогенними чинниками. До екзогенних відносяться: запиленість повітря робочої зони, переохолодження або перегрів, травмування шкіри. Порушення функцій внутрішніх органів, нервової та ендокринної системи, схильність до алергічних проявів у працівника відносять до ендогенних. Речовини, які викликають первинну подразнюючу дію на шкіру, поділяються на облігатні та факультативні. Облігатні – викликають ураження, хімічні опіки та виразковість шкіри (концентровані кислоти, луги, солі). Факультативні – викликають подразнення і ураження фолликулярного апарату шкіри (слабкі кислоти, органічні розчинники, масла, пил).

Речовини, вплив яких викликає сенсibiliзуючу (алергізуючу) дію на шкіру, поділяються на контактні та інгаляційні. До сенсibiliзаторів, що діють контактним шляхом, відносяться деякі органічні розчинники, пил лікарської рослинної сировини. До таких, що діють інгаляційним, пероральним шляхом, відносяться пил, який містить отруйні речовини та ефірні масла рослинної сировини, пари летких органічних рідин, тощо.

За статистичними даними [3] більш ніж 90 % випадків професійних уражень шкіри викликається хімічними речовинами, 6 % – інфекційними та паразитарними агентами і в 2 % – фізичними чинниками.

Аналіз клінічних ознак професійних захворювань у виробництвах пов'язаних з переробкою рослинної сировини показав, що головними чинниками їхнього виникнення є наявність пилу, сильнодіючих хімічних розчинників, складність і трудомісткість обслуговування застарілого, недосконалого обладнання технологічних виробничих схем.

Наведені міркування дозволяють окреслити напрямки запобігання негативного хімічного та механічного впливу на організм працюючих за рахунок організаційних та технологічних заходів., які в залежності від характеру технологічного процесу, можна поділити на кілька груп: загального та індивідуального санітарно-гігієнічного спрямування, організаційні, технологічні та технічні.

Не аналізуючи детально напрямки санітарно-гігієнічного спрямування слід зазначити дієвість сучасних етиопатогенетичних методів індивідуального захисту шкіри, які попереджують токсичний і сенсibiliзуючий вплив шкідливих речовин, поновлюють місцевий клітинний імунітет. Захисні склади і миючі засоби на основі інактиваторів-комплексоутворювачів (аскорбінової кислоти, трилону Б, триполіфосфату, двоокису тіосечовини, Д-пеніцилламіну, амінофосфорних кислот), поверхнево-активних речовин та іонообмінних смол характеризуються високою іонообмінною властивістю і сорбційною ємкістю. Але визначальний ефект серед заходів охорони праці на виробництві мають організаційні технологічні та технічні.

Безумовно, що техніко-технологічні заходи загального спрямування, такі як вентиляція, пиловидалення, тощо забезпечують вимоги діючих нормативних документів у частині охорони праці, але вони не виключають повністю контакту працівника із шкідливими речовинами. Виконання останньої вимоги забезпечується використанням замкнених гнучких технологічних систем і багатофункціонального обладнання. Переваги останніх полягають у поєднанні кількох технологічних процесів у комбінованій багатофункціональній установці. Їх застосування дозволяє, скоротити кількість технологічних стадій та операцій, число одиниць основного та допоміжного обладнання, виключити протяжні технологічні зв'язки, що сприяє скороченню терміну виробничого циклу, скороченню кількості перевантажень, підвищенню герметичності апаратурних схем виробництва, тощо. Як видно, наведений комплекс заходів спрямований на виключення шкідливих викидів у навколишнє середовище і скорочення кількості відходів. Він дає змогу застосувати сучасні методи контролю та керування технологічним процесом та ефективні високотемпературні системи утилізації шкідливих викидів.

ДИТЯЧІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ ЦИНКУ

Зборовська Т.В., Губін Ю.І., Коваленко С.М., Безчаснюк О.М.

Національний фармацевтичний університет

На сучасному фармацевтичному ринку України представлена недостатня кількість лікарських засобів що призначені для лікування дітей.

В Національному фармацевтичному університеті ведуться роботи по створенню дитячих лікарських препаратів, що містять різні солі цинку в різноманітних лікарських формах. Такі лікарські засоби широко використовуються у світі для лікування діареї у дітей.

Найбільш поширеною дитячою формою є сироп. Нами розроблено склади сиропів на основі цинку сульфату гептагідрату та цинку ацетату дигідрату, які містять в своєму складі підсолоджувачі, ароматизатори та коригенти смаку, що маскують неприємний присмак цинку.

Технологія виготовлення сиропу складається з наступних стадій: просіювання та зважування компонентів; змішування і розчинення; стерилізуюча фільтрація; фасування у флакони; групове пакування. Сиропи що виготовлено, за показниками якості відповідають вимогам ДФУ.

Також нами були розроблені декілька складів таблеток диспергованих, які після розчинення утворюють суспензію для орального застосування. Склади містять такі ж діючі речовини. В якості допоміжних речовин було використано групи наповнювачів, розпушувачів і зв'язувачів. Таблетки отримані двома технологічними методами: методом прямого пресування та методом попереднього гранулювання. Ці технології поширені на вітчизняних промислових підприємствах для виготовлення лікарських засобів у таблетованій лікарській формі.

Отриманні таблетки мають наступні характеристики: двояковипуклі, маса таблетки 0,5 г та 0,15 г відповідно до діаметру 12 мм та 7 мм. Таблетки діаметром 12 мм мають роздільну риску. За показниками якості таблетки диспергованні відповідають вимогам ДФУ.

На даний момент в НФаУ ведуться роботи по створенню лікарської форми: розчинні гранули. Ця лікарська форма широко застосовується в педіатрії. Лікарський засіб для дітей у формі гранул має деякі переваги перед іншими лікарськими формами: швидка розчинність, точність дозування та зручність застосування. В якості діючої речовини використовується сульфат цинку гептагідрат і допоміжні речовини з функцією наповнювача та зволожувача.

Технологічний процес виготовлення даної лікарської форми включає наступні стадії: просіювання та зважування, змішування компонентів; вологе гранулювання з використанням різних зволожувачів та сухе гранулювання, фасування в однодозові пакетики та групове пакування. Показники якості розчинних гранул відповідають вимогам ДФУ.

На всіх етапах технологічних процесів при створенні усіх форм лікарських засобів проводився вхідний контроль компонентів та постадійний контроль технологічного процесу. Контроль якості одержаної продукції проводився згідно розробленим проектам МКЯ, ДФУ та ЕР.

На отриманні лікарські форми було розроблено нормативно-технологічну та аналітичну документації.

Всі розроблені нами лікарські форми дозволять розширити номенклатуру антидіарейних дитячих лікарських засобів для застосування в педіатричній практиці.

Після проходження фармакологічних досліджень дані лікарські засоби плануються для впровадження в вітчизняне виробництво.

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО РОЗЧИННИКА ПРИ РОЗРОБЦІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ КАТІАЗИНОМ

Івахненко О.Л.*, Стрілець О.П.*, Стрельников Л.С.*, Кабачний Г.І.*, Бойко М.О.**

*Національний фармацевтичний університет,

**ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України»

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України спостерігається певний дефіцит лікарських засобів для лікування та корекції дисфункцій репродуктивної системи чоловіків, у тому числі й стимуляції сперматогенезу. Існуючі препарати мають в основному гормональну природу, що призводить у багатьох випадках до побічних ефектів: еритропоезу, стимуляції осередків раку передміхурової залози, порушень гормонального балансу в організмі, мастопатії, тощо. Тому постає актуальним питання про розробку нових негормональних лікарських засобів для лікування чоловічого безпліддя. На кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету ведеться робота сумісно з Інститутом проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України зі створення нового лікарського препарату з використанням біологічно-активної сполуки (3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти) під умовною назвою «Катіазин». На цей час Інститутом проблем ендокринної патології вже розроблено пероральні моно- та комбіновані лікарські форми, що забезпечують зручність надходження препарату. Але за рахунок різноманітних факторів (стану шлунково-кишкового тракту, складу та температури їжі, алкоголю, тощо) при їх використанні може зменшуватися фармакологічний ефект катіазину. Тому для цілеспрямованої доставки препарату до органів-мішеней було вирішено розробити лікарську форму для місцевого застосування - м'який лікарський засіб. Мазі, лініменти, пастки, гелі, як відомо, є найбільш безпечними і доступними, оскільки при нашкірному нанесенні забезпечується добрий комплаєнс: можливість змінювати терапевтичну дозу з огляду на індивідуальні особливості пацієнта та припинити лікування у будь-який момент. При розробці м'яких форм приділяється особлива увага раціональному підбору носія, а також ступеню дисперсності або можливості розчинятися в основі діючої речовини. Тому були проведені фізико-хімічні дослідження субстанції катіазину, а саме, вивчалась можливість його розчинення в найбільш розповсюджених для таких форм розчинниках: воді, диметилсульфоксиді (ДМСО), поліетиленоксиді 400 (ПЕО 400), гліцерині, пропіленгліколі, спирті етиловому, маслі вазеліновому, олії оливковій. Розчинність визначали за методикою, зазначеною у ДФ ХІ. Наважку катіазина (1 г) вносили у певну кількість відповідного розчинника та безперервно струшували протягом 10 хвилин при температурі 20 ± 2 °С. У випадках з ПЕО 400 та пропіленгліколем застосовували нагрівання на водяній бані до 30 °С. Препарат вважали розчинним, якщо при спостереженні у потоці світла у розчині не виявлялися частинки речовини. У результаті проведених досліджень було встановлено, що катіазин є розчинним у ДМСО, важко розчинним у пропіленгліколі, мало розчинним у ПЕО 400, дуже мало розчинним у гліцерині, маслі вазеліновому, олії оливковій, спирті етиловому та практично нерозчинним у воді. Таким чином, є доцільним використання ДМСО в м'якій лікарській формі, що розробляється, в якості розчинника та промотера основної діючої речовини, оскільки при нашкірному нанесенні катіазин повинен пройти крізь шкіряний бар'єр (непошкоджену ділянку). В свою чергу помірні антисептичні, анальгезуючі та протизапальні властивості ДМСО можуть позитивно вплинути на репродуктивну систему чоловіків у випадку запальних захворювань, наприклад, при простатиті, що поширить терапевтичну дію створюваного препарату.

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ігнатова О.А.

Київський національний університет технологій та дизайну

В наш час терміном «пробіотики» позначають препарати, що містять живі клітини мікроорганізмів або їх метаболіти, а також продукти харчування, які позитивно впливають на організм людини шляхом оздоровлення його мікрофлори.

В останні роки з'явилася величезна кількість пробіотичних препаратів і наукових публікацій, що характеризують їхню ефективність. Однією з основних труднощів критичного аналізу наявних даних літератури є велика різноманітність досліджуваних мікроорганізмів: *Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *Streptococcus cremoris*, *S. lactis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *B. cereus*, тощо.

Наукове обґрунтування конструювання пробіотичних препаратів розкриває ряд аспектів взаємодії макро- і мікроорганізму. Вони, як правило, зводяться до наступного:

- безпека штамів, призначених для введення до складу пробіотиків;
- наявність антагоністичних властивостей до патогенної й умовно патогенної мікрофлори;
- стійкість до антибіотиків;
- здатність пробіотичних мікроорганізмів активно засвоювати широкий спектр нутрієнтів (для оральних пробіотиків), які присутні в травному тракті в результаті біохімічних процесів переварювання їжі в організмі людини й тварин;
- наявність адгезивної активності стосовно клітин епітелію травного тракту людини й тварин або до епітелію інших біотопів, для яких призначається пробіотичний препарат;
- більш висока, у порівнянні з коменсальною мікрофлорою, питома швидкість росту пробіотичних культур, що дозволяє їм швидше освоїти живильний субстрат.

Необхідно відзначити, що роль асоціативних культур у пробіотичних препаратах і формування імунної відповіді в макроорганізмі остаточно не вивчені й вимагають більш глибоких досліджень. Не зрозумілий до кінця механізм впливу на організм людини й тварин пробіотиків з використанням умовно патогенних мікроорганізмів, а також мікроорганізмів, які не є представниками нормальної мікрофлори.

Перспективи широкого використання пробіотиків обумовлені відносно простою технологією їхнього виробництва, що зводиться до вирощування одного або декількох мікроорганізмів-пробіонтів на відповідних поживних середовищах з наступним висушуванням культуральної рідини.

Молочнокислі та біфідобактерії дуже вимогливі до джерел живлення, це зумовлює ряд технологічних труднощів. Особливу увагу слід приділяти якості сировини, враховувати техногенне забруднення, залишок в ній антибіотиків та інших препаратів, які можуть негативно впливати на технологічний процес. Основними критеріями для оптимізації складу поживного середовища є урожайність та метаболічна активність культур. Надлишок субстрату у середовищі негативно впливає на розвиток мікроорганізмів.

Накопичення біомаси зазвичай проводять у періодичному режимі. Основними факторами, що обмежують розвиток організмів в таких умовах, є вичерпання компонентів поживного середовища та нагромадження токсичних продуктів метаболізму. Цих перешкод можна уникнути шляхом поступової подачі субстрату або застосуванням діалізних камер для вилучення небажаних метаболітів.

Виживання промислових штамів молочнокислих бактерій під час сублімації і збереження початкового рівня активності залежить перш за все від:

- градієнту температури під час сублімації.
- від складу захисного середовища,
- співвідношення між кількістю біомаси і концентрацією захисних речовин.

В промисловості найчастіше застосовують комбіновані захисні середовища, до складу яких вводять сахарозу, лактозу, цитрат та глютамат натрію, знежирене молоко, сироватку з додаванням різних вуглеводів, багатоатомних спиртів та солей. За відсутності захисних речовин бактеріальні клітини зазнають значних змін, які супроводжуються руйнуванням клітинних структур і втратою життєздатності.

Стійкість до висушування можна підвищити шляхом спрямованої селекції штамів мікроорганізмів. Для стабілізації біомаси використовують також і нетрадиційні способи. Наприклад, метод імобілізації клітин бактерій у гелі гідроксиду алюмінію та ацетилфталіцилцелюлози. До факторів, що впливають на виживання мікроорганізмів у препаратах сухих пробіотиків при зберіганні, варто віднести:

- регламентований вміст залишкової вологи;
- наявність захисних середовищ;
- зберігання сухих препаратів в атмосфері, що не містить кисню.

Якщо пробіотики одержують у вигляді таблеток або капсул на них наносять ацидореzистентні покриття або проводять імобілізацію бактерій на сорбенті з метою захисту від кислого середовища шлунка чи для підвищення здатності утримуватися на поверхні кишкового епітелію. Високу ефективність пробіотиків при використанні гарантують:

- Стійкість до літичних ферментів слини (лізоцим) і до травних ферментів (пепсин, ліпаза).
- Стійкість до жовчі.
- Здатність штамів продукувати біологічно активні речовини - вітаміни, амінокислоти, антитоксини, тощо.
- Симбіотичність штамів.
- Стійкість до виживання в несприятливих умовах.
- Синергізм штамів в препараті при проведенні терапії.
- Технологічність у виробничих умовах.
- Стабільність при культивуванні.

В останні роки поширюються нові форми препаратів пробіотиків – супозиторії, які мають суттєві переваги: вони потрапляють в місце, де необхідно нормалізувати мікрофлору, минаючи пагубну дію кислого середовища шлунку; а також вони є зручною формою для маленьких дітей.

Накопичені знання дозволяють уже сьогодні створювати пробіотики нового покоління, які наділені широким спектром лікувально-профілактичної активності та сприяють підвищенню ефективності лікування й профілактики багатьох сучасних захворювань людини. Але кожний окремий мікроорганізм або композиція потребують ретельного опрацювання режимів та перебігу технологічного процесу одержання пробіотичних препаратів.

Отже, на сьогоднішній день актуальними проблемами цієї галузі є: пошук та селекція конкурентноздатних штамів-пробіонтів, збереження їхньої життєздатності, конструювання комплексних пробіотичних препаратів, оптимізація технологічних режимів.

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО СЕРЕДОВИЩА ДЛЯ ПРОБІОТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ «БАЙКАЛ» ЄМ-1 У

Калюжная О.С., Курко О.В., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.
Національний фармацевтичний університет

За останні роки спостерігається посилення впливу несприятливих факторів на організм людини, до яких відносяться: погіршення екологічних умов зовнішнього середовища, збільшення кількості стресових ситуацій, лікування протибактеріальними препаратами, імунодепресантами, цитостатиками тощо. Цей факт є причиною збільшення уваги до способів підтримки якості життя населення, невід'ємним компонентом якого є вживання корисних та натуральних продуктів харчування. У таких умовах затребуваними стають біологічно повноцінні продукти тваринництва. Одним із шляхів поліпшення якості та продуктивності тваринництва, що дозволить одночасно підвищити економічні результати виробництва та домогтися екологічної безпеки продуктів є застосування пробіотичних препаратів. На теперішній час на українському ринку пропонується багато пробіотиків різноманітних за складом, направленістю дії та показаннями до застосування, серед яких ефективністю дії вирізняється комплексний препарат «Байкал» ЄМ-1 У виробництва ЗАТ «ЕМ-Центр» (м. Харків). Даний препарат створений на основі мікроорганізмів видів *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Saccharomyces cerevisiae*, які посилюють фізіологічні функції тварин, формують та стабілізують здорову мікрофлору кишкового тракту домашніх тварин та птиць; випускається у рідкому стані у вигляді культуральної рідини, яка містить бактеріальні клітини та продукти їхнього метаболізму, що також благотворно впливають на макроорганізм. При виробництві пробіотиків велику увагу приділяють стадії культивування пробіотичних культур, а саме технології та складу поживного середовища, що суттєво впливає не тільки на якість препарату, але й на його вартість, тому на кафедрі біотехнології НФаУ була проведена попередня робота по добору оптимального середовища для накопичення біомаси консорціуму мікроорганізмів, що входять до складу препарату «Байкал» ЄМ-1 У. Середовище повинне складатися із дешевої, недефіцитної та доступної сировини, оскільки при промисловому виробництві мікроорганізми споживають великі їх кількості; забезпечувати високі швидкості розмноження та концентрацію життєздатних мікробних клітин. Як живильні середовища використовували: м'ясопептоний бульон (МПБ), що відноситься до складних середовищ непостійного складу та задовольняє трофічні потреби мікроорганізмів завдяки вмісту практично всіх необхідних для клітин речовин, що знаходяться у легкодоступній формі; рідке середовище МРС-1, що містить усі необхідні для росту та розмноження молочнокислих бактерій поживні речовини; молочне середовище, що містить відвійки молока та очищений дріжджовий аутолізат та зарекомендувало себе як середовище оптимальне для консорціуму лакто- та біфідобактерій. Як контроль використовували виробниче середовище, що складається із патоки крохмальної, дріжджового аутолізату та меду. Ростові характеристики пробіотичних культур оцінювали за загальною кількістю життєздатних клітин після їхнього інкубування в обраних середовищах. Після культивування при температурі (30 ± 1) °C протягом 5 діб (процес ферментації вважали закінченим при зниженні рН із 6,5-6,8 до рН 3,5-4) у кожній пробі, що містить пробіотичну культуру, визначали кількість клітин методом десятикратних розведень із послідовним висіванням на густе живильне середовище. Результати досліджень показали, що титр клітин для всіх середовищ, крім МПБ, відповідає контролю (108 КУО/мл). Таким чином, попередніми дослідженнями доведено, що крім достатньо дорогого середовища, яке застосовують на виробництві, можливе використання інших, але про остаточні результати можна стверджувати після відповідних технологічних та економічних досліджень.

ДОСЛІДЖЕННЯ АДГЕЗИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОБІОТИЧНИХ ПРОДУКТІВ

Калюжная О.С., Нижник Є.Ю., Чікіткіна В.В., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет

Розвиток сучасної науки та поява нових даних про природу алергічних, онкологічних, інфекційних та інших захворювань різної етіології призвели до збільшення прагнення людей до здорового образу життя. Одним із способів підтримки якості життя та довголіття населення є застосування пробіотиків, що являють собою живі бактерії-симбіонти, фізіологічні до нормофлори організму людини. Підвищена зацікавленість до пробіотиків спричинена, з одного боку, ростом контингенту осіб, які потребують корекції мікрофлори, з іншого – прогресом у вивченні ролі мікрофлори людини у підтримці її здоров'я. Розвиток ідей І.І. Мечникова щодо цілеспрямованої зміни складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту шляхом ентерального введення культур молочнокислих бактерій як антагоністів гнильних мікробів призвело до створення нового класу продуктів – пробіотиків. Однією із основних функцій пробіотичних культур, що складають основу даних продуктів, є захист слизових і порожнин організму від приживлення умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, що реалізується шляхом адгезії штамів молочнокислих бактерій на епітелії слизових із утворенням пристінкових моношарів. У роботі представлені результати дослідження щодо вивчення адгезивної активності молочнокислих бактерій, які входять до складу заквасок, що користуються попитом у населення завдяки позитивному впливу на організм людини. Об'єктами дослідження були бактеріальні закваски для виготовлення пробіотичних продуктів: Симбілакт, Біфівіт, Ацидолакт. До складу даних продуктів у різних співвідношеннях та кількостях входять наступні мікроорганізми: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactococcus lactis* ssp. *diacetylactis*, *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Acetobacter* ssp. *aceti*, *Lactobacillus acidophilus* (виробник: Державне підприємство бактеріальних заквасок Технологічного інституту молока та м'яса УААН). Адгезивні властивості вивчали експрес-методом із використанням еритроцитів крові людини як універсальної моделі макроорганізму завдяки наявності на поверхні еритроцитів глікофорина – речовини, що є ідентичною глікокаліксу епітеліальних клітин, на яких розташовані рецептори для адгезинів мікроорганізмів. Адгезивні властивості мікроорганізмів оцінювали за середнім показником адгезії (СПА) (середня кількість мікроорганізмів, що прикріпилася до одного еритроцита при підрахунку не менше 25 еритроцитів, враховуючи не більше 5 еритроцитів в одному полі зору), коефіцієнтом участі еритроцитів в адгезивному процесі (К) (відсоток еритроцитів, що мають на своїй поверхні адгезовані мікроорганізми), та індексом адгезивності мікроорганізму (ІАМ) (середня кількість мікробних клітин на одному еритроциті). Адгезивність вважали нульовою при СПА від 0 до 1,0, низькою – від 1,01 до 2,0, середньою – від 2,01 до 4,0 та високою при СПА понад 4,0. Мікроорганізм вважали неадгезивним при $ІАМ \leq 1,75$, низькоадгезивним – від 1,76 до 2,5, середньоадгезивним – від 2,51 до 4,0 та високоадгезивним при ІАМ понад 4,0. Результати дослідження показали: мікроорганізми, які входять до складу Ацидолакта, відносяться до низькоадгезивних, до складу Біфівіта та Симбілакта – до високоадгезивних; адгезивність із використанням даних мікроорганізмів для Ацидолакта – низька, для Симбілакта – середня, для Біфівіта – висока. Дані результати свідчать, що найбільш ефективно зв'язуватися із рецепторами епітеліальних клітин людини будуть заквасочні культури Біфівіта та Симбілакта. Значна відмінність показників адгезії пробіотичних культур доводить необхідність урахування виробниками при конструюванні заквасок такого показника якості, як адгезивні властивості мікроорганізмів, що дозволить підвищити ефективність пробіотичних продуктів.

ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ ФУЗІДІЄВОЇ КИСЛОТИ ПРИ РОЗРОБЦІ СУЧАСНИХ ПРЕПАРАТІВ М'ЯКОЇ ФОРМИ ВИПУСКУ

Капітанова О.Г., Баранова І.І., Ковальова Т.М.

Національний фармацевтичний університет

Фузидієва кислота (міжнародна непатентована назва – фузидова кислота) являється, на сьогоднішній день, перспективною субстанцією для розробці препаратів з вираженою антимікробною дією.

Даний антибіотик, що синтезується грибом *Fusidium coccineum*, вперше був отриман у 1962 року. Фузидієва кислота (ФК) відноситься до групи фузиданів, які представляють собою невелике сімейство природних антибіотиків. Дана субстанція відноситься до групи фузиданів, які представляють собою невелике сімейство природних антибіотиків.

Фузидани об'єднують наявність тетрациклічної кільцевої системи з унікальною конформацією по типу «крісло-корабель-крісло», яка відокремлює їх від стероїдів. У зв'язку з цим, незважаючи на деяку структурну східність із стероїдами, а саме: наявність тетрациклінової системи, фузидани не виявляють будь-якої гормональної активності.

Крім того, фузидани мають однакову бічну систему, яка містить карбонову кислоту, що приєднана до кільцевої системи у положенні С-17 за рахунок подвійного зв'язку, та ацетатну групу у положенні С-16. ФК як продукт ферментації *Fusidium coccineum* представляє собою найбільш сильний антибіотик серед фузиданових речовин та є єдиним фузиданом, що знайшов клінічне використання при лікуванні інфекційних захворювань.

ФК високоактивна по відношенню до широкого кола грампозитивних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum* и *Propionibacterium acnes*), у тому числі і стафілококи, стійкі до дії пеніциліну, стрептоміцину, левоміцетину, еритроміцину та інших антибіотиків. Відомо, що мікробіологічна ефективність ФК по відношенню до *Staphylococcus aureus* складає 100%. Альтернативність зовнішнього лікування запальних виявляється у наявності даних про відсутність резистентності до *P. Acnes*.

З даних літератури виявлено, що антибактеріальна активність ФК складається у блокуванні білкового синтезу бактерій. Вона вміщується у кінцеву ступінь цього синтезу, тобто на фазі транслокації амінокислот у рибосомах, та дає бактерицидну дію на стафілококи *in vitro* у концентрації 1–2 мкг/мл.

Препарат фузидієвої кислоти у високих концентраціях діє на патогенний мікроорганізм, і антибактеріальний ефект настає відразу після нанесення засобів з даною речовиною. У разі пошкодженого рогового шару при одноразовому використанні засобу з ФК концентрація препарату досягає 100–150 мкг/мл, в непошкодженого на глибині 2,4 мм – 0,8 мкг/мл. Так, наприклад, кількість ФК, яка може бути видалена з поверхні шкіри після 16-годинної аплікації, складає 80%, а 10–20% проникає до шкіри.

Згідно з останніми даними на ринку України практично не має лікарських препаратів, що містять у своєму складі ФК або її солі.

На даний час нами розробляється препарат нарізної дії з ФК для лікування гнійничково-запальних захворювань (поверхневі фолікуліти, фурункульоз, піодермії, імпетиго, гідраденіт, поверхневі та локальні опіки, глибокі рани та інше).

РОЗРОБКА РОСЛИННИХ ЗБОРІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Кисличенко О.А., Кушнар'єв Є.А., Гладух Є.В.

Національний фармацевтичний університет

Незважаючи на значні досягнення в області створення синтетичних лікарських препаратів нового покоління в останнє десятиліття відзначається усе більше зростаючий інтерес до засобів рослинного походження. Актуальні питання створення лікарських засобів на основі, як індивідуальної лікарської рослинної сировини (ЛРС), так і їх зборів. Багатокомпонентні збори досить широко використовуються в традиційній медицині, що обумовлене наявністю широкого спектра фармакологічної дії, м'яким й гармонійним впливом на всі системи організму, при мінімальній кількості побічних ефектів в умовах тривалого застосування. Однак асортименти зборів, офіційно затверджених до медичного застосування, досить обмежені.

Представляється важливим вивчення шляхів створення сучасних фітопрепаратів з використанням методологічних підходів, що базуються на вивченні технології їхньої розробки й забезпеченні якості лікарських засобів за допомогою комплексу характеристик.

Головними чинниками при виборі лікарської рослинної сировини для складання збору, були наступні: дані про склад біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини (ЛРС) та досвід її використання у народній та офіційній медицині для лікування запальних захворювань.

До складу розроблюваних композицій вводили й дублюючі за дією рослинні компоненти, виходячи з того, що ускладнення комплексу біологічно активних речовин призводить до потенціювання фармакологічних ефектів за рахунок того, що компоненти однойменної дії мають різні точки впливу й підвищують надійність очікуваного лікувального ефекту. При цьому забезпечується полівалентність і знижується можливість побічних ефектів.

При складанні зборів для лікування запальних захворювань урахували необхідність введення ЛРС, що мають протизапальну, антимікробну, регенеруючу, кровоспинну, знеболювальну, імуномодельюючу дію.

Наявність рослинних компонентів, що містять різні групи БАР, дозволяє досягти потенціювання ефектів і полівалентної фармакологічної дії.

У роботі були використані більше 30 найменувань багатокомпонентних рослинних зборів, до складу яких входили: кореневища лепехи, кореневища з коренями валеріани, корені алтеї, кореневища з коренями оману; трави: звіробою, материнки, деревію, собачої кропиви, меліси, хвощу, чебрецю, фіалки, чистотілу; листя: мучниці, подорожника, м'яти, шавлії, сени; квітки: ромашки, нагідок, липи; плоди: шипшини, глоду, супліддя вільхи; кора жостеру. Всі обрані рослини мають протизапальну, антимікробну та регенеруючу активність.

На підставі проведених досліджень нами розроблено склади рослинних зборів, що містять раціональну комбінацію різних видів ЛРС. При дослідженні умов технологічного процесу до уваги приймали визначені нами раніше технологічні показники ЛРС – питому та насипну масу, об'ємну вагу, вологість, пористість, порізність та вільний об'єм шару. Також досліджено процес екстракції лікарських зборів, що дозволило запропонувати умови приготування водних витяжок, які увійшли до інструкції для медичного застосування препаратів. Розроблено методики якісного й кількісного визначення БАР в отриманих препаратах. У результаті проведених експериментальних робіт відпрацьовані технології промислового виробництва зборів у фільтр-пакетах та пачках і схеми виробничого контролю якості, на підставі яких створені промислові регламенти. Установлено умови й строки зберігання готових фітозасобів. Розроблені збори успішно пройшли апробацію в промислових умовах.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ КАПСУЛ «КАРДАПАН»

Ковалевська І.В., Рубан О.А.

Національний фармацевтичний університет

Серцева діяльність в основному спрямована на безперервне енергозабезпечення усіх тканин організму, яке здійснюється шляхом доставки кисню та поживних речовин безпосередньо до функціонуючих клітин. Водночас серце є органом, що споживає енергію, значною мірою само залежить від стану його енергозабезпечення. Тому створення нових комбінованих твердих лікарських форм кардіотропної дії, які можуть зупинити або зменшити потік несприятливих метаболічних реакцій, є актуальним. До складу препарату було запропоновано включити речовини синтетичного та рослинного походження: тіотриазолін, дипіридамол, сухі екстракти глоду та меліси.

Для визначення методів стандартизації препарату, як у процесі виготовлення, так і в процесі зберігання, а також з метою створення АНД на препарат під умовною назвою «Кардапан», нами були розроблені методики його ідентифікації та кількісного аналізу.

Випробування на наявність дипіридамолу, тіотриазоліну було запропоновано проводити методом тонкошарової хроматографії, із використанням тонкошарових хроматографічних пластинок Р з шаром силікагелю F – 254. Визначення на поліфенолів за наявністю пірогалолу та на флавоноїдів за наявності кверцитину проводили методом тонкошарової хроматографії, використовуючи тонкошарові хроматографічні пластинки Р з шаром силікагелю 60. Методик кількісного визначення дипіридамолу та тіотриазоліну за умови їх спільної наявності не існує, тому нами було розроблено та запропоновано кількісне визначення цих речовин проводити методом рідинної хроматографії. Проведені дослідження показали, що інші діючі компоненти та допоміжні речовини не впливають на час виходу піків дипіридамолу та тіотриазоліну. Визначення суми флавоноїдів у перерахуванні на кверцитин та проціанідів у перерахуванні на ціанідину хлорид проводили спектрофотометричним методом.

За вимогами ДФУ 1-го видання для капсул визначають такі показники якості, як розпадання, розчинення, середня маса та відхилення від середньої маси капсул. Оцінювання вказаних характеристик здійснювали за методиками ДФУ 1-го вид.

Для дослідження стабільності препарату, капсули були закладені на зберігання при кімнатній температурі 15–25°C та 8–15°C в контурних чарункових упаковках. Результати вивчення стабільності, показали, що у вмісті капсул чітко ідентифікуються всі регламентовані компоненти капсули дають чіткі позитивні якісні реакції на діючі речовини на всіх контрольних етапах експерименту. Кількісний вміст діючих речовин коливається в межах помилки вимірювань, тобто для тіотриазоліну – від 95,0 мг до 105,0 мг г, дипіридамолу – від 23,1 мг до 26,9 мг, поліфенолів у перерахуванні на кверцетин – не менше 3,0 мг, проціанідів у перерахунку на ціанідин хлорид – не менше 1,41 мг. Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не перевищувала 10 бактерій і не більше 20 грибів в 1 г.

Таким чином, проведені дослідження з визначення термінів придатності дозволяють зробити висновок про фізико-хімічну стабільність препарату протягом двох років зберігання в контурно-чарункових упаковках при двох температурних режимах. На підставі отриманих даних був розроблений проект аналітичної нормативної документації препарату.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ КОМПЛЕКСНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Конюхов І.В., Чуєшов В.І., Солдатов Д.П.
Національний фармацевтичний університет

Швидке харчування і неякісна їжа, зловживання алкоголем і малорухливий спосіб життя, міські умови (загазованість повітря, радіохвилі, хлорована вода) в комплексі є негативними факторами для здоров'я сучасної людини.

Шкідливі звички, ослабленість імунітету, а так само безконтрольне самолікування різними лікарськими засобами завдає відчутної шкоди здоров'ю де в першу чергу страждає печінка на такі захворювання, як гепатіти різного походження, цироз, отруєння, хвороби жовчного міхура та жовчних протоків, а за нею і весь організм.

Багатолітня медична практика довела, що фітопрепарати для лікування ряда захворювань по ефективності не поступаються синтетичним аналогам, а по відсутності побічних дій і протипоказанням мають переваги. Тому препарати рослинного походження, зважаючи на природну близькість клітинних структур і нативних хімічних речовин є найбільш доцільними при лікуванні захворювань печінки. Відомо також, що низка рослин мають холеретичні і жовчогінні властивості, також цим рослинам притаманні ряд інших ефектів, як спазмолітична, газопоглинаюча, слабка проносна дія, які в своїй сукупності утворюють велику ефективність при лікуванні захворювань печінки і жовчних протоків. У більшості випадків цього можна досягти комбінованим застосуванням декількох видів лікарських рослин, основні дії яких доповнюють один одного.

Однією з найпоширеніших лікарських речовин, що використовується у гепатопротекторних препаратах є силімарин. Силімарин містить суміш флавоноїдів розторопші плямистої, основною діючою речовиною серед яких є силібінін. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням перекисного окислення ліпідів, внаслідок чого запобігає пошкодження клітинних мембран. Крім того, силімарин перешкоджає проникненню в клітину деяких гепатотоксичних речовин, зокрема, отрут блідої поганки - фаллоїдіна і а-аманітіна.

Також до поширених лікарських рослин, що використовуються в традиційній медицині для лікування печінки належать такі як кульбаба, м'ята перечна, реп'яшок, та інші.

Коріння кульбаби - основна дія холеретична і жовчогінна. В народній медицині застосовується як потогінний засіб, що свідчить про його активний вплив на лімфатичну систему і відповідно на виведення токсинів з внутріклітинної рідини. Зовнішнє застосування соку кульбаби від бородавок, свідчить про його протівірусну активність.

М'ята перцева - основна дія холеретична, спазмолітична, місцево - анестезуюча, антисептична. Витяжка листя м'яти в дев'ять разів підвищує секрецію жовчі.

Реп'яшок - основна дія в'яжуча та протизапальна. Застосовується при гастритах, ентероколітах і проносах. Водні витяжки мають виражену пригнічуючу дію на вірус герпесу. Спиртові витяжки знижують розвиток стафілокока і альфа-гемолітичних стрептококів.

Виходячи з вищенаведеного можна вважати перспективним напрямком по розробці технології одержання комплексних гепатопротекторних лікарських засобів на основі рослинної сировини, що містять расторопшу, коріння кульбаби, м'яту перцеву та реп'яшок.

ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ В УКРАЇНІ

Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Борисенко Т.А., Дроздова А.О., Гудзь Н.І., Торхова Т.В.,
Коритнюк О.Я., Бабенко Ю.С.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Інфузійна терапія – є складовою частиною комплексу лікувальних заходів, які виконуються при захворюваннях та пошкодженнях, що супроводжуються значними патологічними змінами в організмі. Використання інфузійних розчинів лежить в основі лікувального процесу у випадках крововтрати, інтоксикації, при різних видах шоку.

Створення нових інфузійних розчинів є актуальним для вітчизняної фармацевтичної промисловості. Однак запровадження у виробництво нових лікарських засобів потребує попередньо детальних досліджень для розробки науково обґрунтованої технології виготовлення. Значний внесок у створення вітчизняних інфузійних розчинів належить науковій школі під керівництвом професора Коритнюк Р.С. на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика. Так у 70-80 рр. ХХ ст. велися дослідження по розробці технології регідраційних полііонних розчинів Рінгера та Рінгера-Локка. На основі цих досліджень було запроваджено фармакопейну статтю на розчин Рінгера. Проводилися дослідження щодо можливості створення сухого ліофілізату розчину Рінгера. В подальшому до поліелектролітних розчинів приєднувалися енергетичні субстрати глюкоза та фруктоза. Результатом цих досліджень стало впровадження у вітчизняну промисловість препарату Йоноглюк 5 ®. Одним з напрямків створення інфузійних розчинів є розробка розчинів направленої дії: розчин Рінгера з новокаїном та розчин Рінгера з аскорбіновою кислотою, кардіотонічний засіб «Каглютамагол» на основі калію-магнію глутамінату. Науковий пошук спрямованих також на розробку інфузійних розчинів регуляторів рН. В цьому напрямку проводилися дослідження розробки технології розчину Рінгера лактатного. На сучасному етапі цей напрямок розвивається в напрямку створення поліелектролітних інфузійних розчинів з фізіологічним буфером на основі яблучної кислоти. Для забезпечення індивідуального підходу до кожного хворого на основі зазначеного буферу розробляються збалансований електролітний розчин з вмістом енергетичного субстрату та без нього.

Окремим напрямком роботи наукової школи є дослідження по створенню розчинів для перитонеального діалізу. К. фармац. н. Гудзь Н.І. розроблено науково обґрунтовану технологію виробництва глюкозо-лактатних розчинів для перитонеального діалізу. Активно ведуться дослідження по створенню біосумісних лактатно-гідрокарбонатних розчинів.

Ще одним напрямком на даний час є створення багатокомпонентних осмотично активних розчинів на основі глюкози і гліцерину.

Таким чином, наукова робота інфузійної школи професора Коритнюк Р.С. є теоретичним підґрунтям для розширення асортименту вітчизняних інфузійних розчинів, що в свою чергу дасть змогу покращити забезпечення хворих препаратами цієї групи та забезпечити індивідуальний підхід до кожного пацієнта.

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРИ СТВОРЕННІ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Косяченко Н.М., Вишнеvsька Л.І.
Національний фармацевтичний університет

Лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, зокрема ревматичних захворювань, є однією з актуальних проблем медицини. Поширеність ревматичних захворювань з року в рік неухильно зростає. За рівнем негативного впливу на сучасне суспільство вони посідають друге місце після хвороб системи кровообігу. У 2008 році поширеність хвороб кістково-м'язової системи становила 10352,4 на 100 тис. населення.

Головною метою терапії в ревматології є пригнічення запального процесу. Протизапальні засоби для місцевого застосування є терапевтично ефективними завдяки впливу на проліферативні процеси і вираженій анальгезуючій дії. Усе вищевикладене обумовило вибір напрямків наших досліджень.

Для лікування захворювань важливе значення має вірно обрана лікарська форма, як проміжний стан лікарських і допоміжних речовин у процесі виготовлення лікарського препарату. Лікарська форма має забезпечувати максимальне вивільнення діючих речовин та цілеспрямовану їх доставку до місця ураження, оптимальний терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії, бути зручною при застосуванні і стабільною при зберіганні.

Метою нашої роботи був вибір лікарської форми місцевої дії для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату.

Гелі це м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які є одно-, дво- або багатозафазовими дисперсними системами з рідким дисперсійним середовищем. Реологічні властивості гелів обумовлені присутністю гелеутворювачів у порівняно невеликих концентраціях. Гелеутворювачі можуть виконувати також роль стабілізаторів дисперсних систем.

Гелі, призначені для місцевого лікування запальних процесів, повинні виявляти помірну осмотичну активність, яка б сприяла зволоженню і пом'якшенню шкіри, а також поступовому вивільненню діючих речовин.

Відповідно до типу основи, гелі поділяють на гідрофільні та гідрофобні. Гідрофільні (гідрогелі) виготовляються на основах, що складаються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчинника і гідрофільного гелеутворювача. Гідрофобні (олеогелі) виготовляються на основах, що складаються з гідрофобного розчинника і ліпофільного гелеутворювача. Актуальним, враховуючи наші вимоги, є гелі на гідрофільних основах. Вони швидко всмоктуються в шкіру, тим самим сприяючи проникненню лікарських речовин; забезпечують вищий вміст лікарських речовин у глибоких шарах дерми і субдермальному просторі, порівняно з кремами при рівнозначній концентрації діючої субстанції; легко змиваються водою та ін. Гелі контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, розмір часток, рН, кислотне і перекисне числа, характерні властивості основи, супровідні домішки, герметичність контейнера та ін.

Об'єктами наших досліджень були зразки гелів з такими діючими речовинами, як отрута гюрзи, саліцилова кислота, камфора рацемічна, ялицева олія.

Нами проведено теоретичне обґрунтування складових лікарського засобу та експериментально визначаються характеристики дослідних зразків.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ МАЗІ «ЛІПОВІТ»
Котенко О.М., Тихонов О.І., Живора Н.В.
Національний фармацевтичний університет

Лікування ранових гнійно-запальних процесів залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Одним з основних фармакотерапевтичних засобів для їх лікування є мазі, які повинні застосовуватися диференційовано залежно від фази ранового процесу та мати багатоспрямовану дію.

На кафедрі аптечної технології ліків розроблена мазь «Ліповіт» для лікування гнійних ран у другій фазі ранового процесу. Для забезпечення фармакотерапевтичного ефекту до складу препарату введено ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (ЛЕОБ), який завдяки високому вмісту ліповітамінів забезпечує протизапальну та репаративну дію мазі. Як носій обрана емульсійна система першого роду, яка легко адсорбує серозні виділення, не пересушує здорові тканини, не порушує ріст грануляцій та епітелізацію, чинить охолоджувальну дію. При розробці препарату як олійну фазу та розчинник ЛЕОБ використали масло вазелінове; одержання високодисперсної стабільної емульсії потрібної консистенції забезпечено введенням емульгатора № 1. Як антифризну добавку і пластифікатор до складу мазі було введено поліетиленоксид-400; як пене-трант використано етанол 96%; мікробіологічну чистоту препарату забезпечено введенням бронеітролу. З метою запобігання окиснення каротиноїдів ЛЕОБ до складу препарату введена експериментально визначена кількість бутилгідроксіанізолу.

Мета нашої роботи полягала в розробці методик контролю якості та стандартизації мазі «Ліповіт» відповідно до вимог ДФ України.

Згідно з вимогами ДФУ м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування обов'язково контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих компонентів. За органолептичними показниками мазь «Ліповіт» являє собою однорідну густу масу блідо-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом. Розмір часок дисперсної фази в мазі становить менше 10 мкм і не змінюється при зберіганні, тому додатковий контроль розміру часток при промисловому виробництві не потрібен. У той же час, оскільки мазь призначена для нанесення безпосередньо на ранову поверхню, до нормативної документації введено визначення показника рН 5% водної дисперсії мазі.

Ідентифікацію мазі «Ліповіт» проводили за основним діючим компонентом – сумою каротиноїдів ЛЕОБ (за максимумами поглинання на спектрі препарату та загальновідомою якісною реакцією з хлороформним розчином сурми хлориду), а також за часом утримання етанолу 96% та бронеітролу на хроматографах при їх кількісному визначенні. Проводити ідентифікацію інших допоміжних речовин (вазелінового масла, поліетиленоксиду-400, води, емульгатора № 1) немає необхідності. Бутилгідроксіанізол забезпечує захист каротиноїдів від окиснення, тому достатнім є кількісне визначення вмісту суми каротиноїдів у мазі, що дає підтвердження наявності та ефективності антиоксиданта. Мікробіологічну чистоту препарату визначали згідно з ДФУ, мазь «Ліповіт» відповідає вимогам до готових лікарських засобів для місцевого застосування. Кількісне визначення основного діючого компонента мазі – суми каротиноїдів – проводили спектрофотометричним методом за власним поглинанням; кількісне визначення етанолу 96% та бронеітролу – методом парофазної газової хроматографії.

Таким чином, розроблені методики контролю якості та проведена стандартизація препарату; доведено, що мазь «Ліповіт» стабільна при зберіганні в сухому захищеному від світла прохолодному місці протягом двох років.

РАЗРАБОТКА ПЛЕНОЧНЫХ ФОРМ СОЛЕЙ РАПЫ КУЯЛЬНИЦКОГО ЛИМАНА И КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ НИХ КАТИОНОВ И АНИОНОВ

^{1,2}Кравченко И.А., ²Ларионов В.Б., ²Овчаренко Н.В., ¹Коберник А.А.,
¹Борщ А.М., ¹Ковальчук Л.В.

¹Одесский национальный университет им. И.И.Мечникова,

²Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины

В настоящее время большое внимание исследователей привлекает использование в качестве противовоспалительных агентов природных факторов, например, лечебных грязей, солей, содержащих комплекс неорганических катионов и анионов, биологически активные соединения, низкомолекулярные биорегуляторы. Неорганические катионы и анионы принимают участие в процессе возбуждения и проведения нервного импульса, и в виде солевых растворов в течение длительного времени применяются в качестве противовоспалительных и противоотечных агентов.

Применение их в качестве компрессов и обертываний неудобно, так как отсутствует возможность контролирования площади поверхности контакта с участками воздействия. Оптимизация лечения требует создания стандартизированных лекарственных форм. Одним из решений этой проблемы является создание гидрофильных матриц, способных удерживать соединения и высвободить их в течение определенного времени. Необходимым элементом матриц является пластификатор (преимущественно гидрофильный), который придает им гибкость и удерживает необходимое количество воды. Создание необходимого терапевтического эффекта, в таком случае будет определяться его физико-химическими свойствами и количеством в гидрофильной матрице.

Целью нашей работы является экспериментальное обоснование состава гидрофильных матриц, содержащих соли Куяльницкого лимана.

Материалы и методы. Пластификаторы (глицерин, 1,2-пропиленгликоль (ПГ), полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400)) смешиваем с раствором поливинилового спирта и солью Куяльницкого лимана. Раствор переливаем в планшет определенного размера и оставляем высыхать до постоянной массы. Полученную гидрогелевую матрицу разрезаем на части площадью 4 см² и взвешиваем. Определяем скорость высвобождения катионов и анионов из гидрофильной матрицы с помощью прибора «вращающаяся корзинка» путём отбора аликвот каждые 15 минут. Количественное определение катионов и анионов проводим стандартными аналитическими методами (аргентометрически и трилонометрически).

Наилучшие результаты выхода анионов и катионов из гидрогелевых матриц для анионов дала гидрогелевая матрица, содержащая в качестве пластификатора ПГ в количестве, составляющем 50% массы всей матрицы; для катионов - матрицы, содержащие 50% ПГ и 35% ПЭО-400.

Таким образом, по результатам нашего исследования можно прийти к выводу, что в зависимости от количества усилителя матрицы обладают различными физическими свойствами и разной скоростью высвобождения из них анионов и катионов. Кроме того, установлено, что максимальная скорость высвобождения анионов и катионов наблюдается в начале исследования. Показано, что наибольшее количество анионов и катионов выделяется из гидрофильных матриц, в которых в качестве пластификатора использованы ПЭО-400-35% и ПГ - во всех своих концентрациях.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА ШТАММОВ ПРОБИОТИКОВ

Краснопольский Ю.М.

Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»

Пробиотики – биотехнологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, относящиеся к нормальной, физиологически и эволюционно обоснованной флоре кишечного тракта. Они положительно влияют на организм хозяина, способствуют восстановлению пищеварения, биологического статуса, иммунного ответа, повышают эффект вакцинации. В этом процессе важную роль играют продукты метаболизма этих бактерий. Среди метаболитов особого внимания заслуживают кислоты: уксусная, молочная и др.; антибиотикоподобные пептиды, лизоцим, ферменты, адгезины и другие биологически активные вещества. Широко используются препараты различных форм (капсулы, суппозитории, лиофилизаты, микрокапсулы, суспензии бактерий) на основе штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* и др.

Целью аших исследований явилось изучение антибактериальной и иммуностимулирующей активности продуктов метаболизма бактерий. В работе был исследован стерильный фильтрат культуральной жидкости (СФКЖ) *B.Bifidum 1 L. plantarum 8P-A3* в соотношении 1:2. Кислотность фильтрата 228 °Т. В работе было проведено две группы экспериментов.

1. При изучении иммуностимулирующей активности мышам однократно подкожно вводили столбнячный анатоксин в дозе 0,2 мл (2 ЕС). Животным в течение 21 суток вводили СФКЖ в/б или *per os* в дозе 0,5 мл. Контрольной группе мышей (50 животных) СФКЖ не вводили. Затем животным в/б вводили столбнячный токсин в дозе 50 dlm и наблюдали за выживаемостью животных в течение 7 суток. Обнаружено, что в контрольной группе выживаемость мышей составила 62 %. В то же время, в группе животных получавших СФКЖ выживаемость была достоверно выше: 76 % при введении *per os* и 88 % при введении в/б. Таким образом, продукты жизнедеятельности бактерий при введении животным, иммунизированным вакциной повышают иммунный ответ на введенный антиген. 2. При изучении антибактериальной активности в качестве тест-штамма использовали культуру *Sh. Flexneri* в дозе 200 млн. Исследования проводили по двум направлениям: мышам вводили смесь культуры и СФКЖ в соотношении 1:1 или в/б заражали животных в дозе 0,1 мл, с последующим введением СФКЖ в/б в дозе 0,5 мл в течение 7 дней. Контрольной группе вводили только культуру *Sh. Flexneri*. Обнаружено, что использование СФКЖ приводит к снижению летальности у мышей при инкубации патогенных бактерий и СФЖК. По сравнению с контролем летальность была снижена на 25-30 %. По всей видимости накапливающиеся в среде культивирования продукты: бактериоцины, кислоты, адгезины, ферменты блокируют патогенную микрофлору, защищая, таким образом, организм зараженных животных от гибели.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют высокую биологическую активность продуктов жизнедеятельности штаммов пробиотиков и возможность создания препарата, обладающего иммуностимулирующим и антибактериальным действием на основе секретируемых микроорганизмами биологически активных соединений. Кроме того, по-видимому, нецелесообразно при получении препаратов - пробиотиков проводить отделение бактерий от культуральной жидкости, освобождая их от продуктов метаболизма.

РОЗРОБКА НОВИХ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ З КСЕРОФОРМОМ ТА ЕКОНАЗОЛОМ

Криклива І.О., Рубан О.А., Юдіна Ю.В.
Національний фармацевтичний університет

Проблема лікування раневої інфекції в останні роки стала особливо актуальною. Зростає число інфекційних ускладнень операційних ран, які можуть перейти в сепсис. Гнійні ускладнення після апендектомії розвиваються у 35-45% пацієнтів, після холецистектомії у 7,8-32%. Гнійно-септичні ускладнення в гінекологічних стаціонарах зустрічаються у 13,7-46%, у ортопедичних хворих - 20,7-20,8% випадків. Одночасно зі збільшенням бактеріальних інфекцій, викликаних різними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, зростає частота інфікування грибами роду *Candida* унаслідок широкого використання антибіотиків, кортикостероїдних, цитостатичних лікарських засобів.

Асортимент вітчизняних препаратів для лікування раневого процесу та дерматитів, ускладнених грибковою мікрофлорою, дуже обмежений. Лікарські препарати, які зареєстровані на території України, не завжди відповідають вимогам щодо ефективності, стабільності та безпеки застосування за складом діючих та допоміжних речовин.

Тому, розробка нових комбінованих препаратів направленої дії та впровадження їх у виробництво є актуальною проблемою сучасної фармації.

В зв'язку з цим метою нашої роботи було створення двох мазей: мазі для лікування раневого процесу, та мазі для лікування інфекційних дерматитів, ускладнених грибковою мікрофлорою.

Враховуючи етіопатогенез цих захворювань, складові мазей повинні чинити протимікробну, протизапальну та фунгіцидну дію.

Тому, в якості діючого інгредієнту мазей, ми вважали за доцільне використати антисептик широкого спектру дії – ксероформ, що володіє в'яжучою та підсушуючою діями, але головною перевагою його є наявність протизапальної дії та вираженої антимікробної дії. Він є ефективним до значного кола збудників інфекційних захворювань, малотоксичний та використовується для зовнішньої терапії запальних захворювань шкіри та слизових оболонок, ерозивних та виразкових поверхонь різного походження.

При виборі діючих компонентів у рецептурному складі мазі, яка розробляється для лікування грибкових уражень шкіри, визнано доцільним використання в якості антифунгального компоненту для розширення антимікробного спектра дії - еконазолу, який на доклінічному і клінічному рівнях довів оптимальну антифунгальну здатність, а також бактерицидну спроможність у відношенні до біогенних коків.

Відомо, що деякі речовини спроможні пролонгувати та підсилювати дію лікарських речовин. З метою підсилення антимікробної дії ксероформу та еконазолу до складу мазей був введений димексид.

Димексид має протизапальну, антисептичну, антигістамінну, анальгетичну, фібрінолітичну дію.

З позиції біологічної фармації дослідження останніх років довели, що вибір носія має велике значення та забезпечує виражену, а інколи підсилену дію лікарських речовин, які були введені до складу мазей.

За результатами мікробіологічних та фармакологічних досліджень нами було обрано поліетиленоксидну основу для мазей «Димексером» та «Екседим».