

**ТАБЛЕТКИ «АЛЬТАБОР» -
НОВИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Крутских Т.В.*, Шаламай А.С.**

*Национальный фармацевтический университет,

**НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод»

Грипп и ОРВИ сегодня занимают первое место по частоте и количеству случаев в мире, и составляют 95% всех инфекционных заболеваний. Ежегодно в мире заболевает до 500 млн. человек, 2 миллиона из которых умирают. Если считать, что в течение года грипп переносят в среднем 1 - 2 раза, то по данным статистических исследований, каждый четвертый - пятый житель планеты бывает вовлечен в эпидемический процесс. Цифры эти, однако, сильно преуменьшены из-за неполной регистрации гриппа и ОРВИ. Более точные методы выявления гриппозных заболеваний с помощью выборочных медицинских обходов и опросов постоянных групп населения показали, что по опыту США, в среднем, на одного человека приходится 3 случая заболеваний гриппом или ОРЗ.

Одной из основных загадок вируса гриппа является то, что большую часть времени вирус отсутствует в популяции. Эпидемии случаются, как правило, осенью или зимой (Северное полушарие) или весной и летом (в Южном полушарии). Длительность эпидемии составляет 1-3 месяца, после чего вирус снова исчезает. Где он циркулирует в остальное время, где и как происходит антигенный дрейф, до сих пор до конца не ясно. Наиболее правдоподобная гипотеза говорит о том, что вирус циркулирует в районе экватора (где заболевания гриппом регистрируются круглогодично).

Повышенная частота эпидемий в холодное время года, по-видимому, объясняется тем, что возникает большая скученность людей в закрытых помещениях во время холодной и влажной погоды. Резервуаром вируса, как правило, является больной человек. Последние вспышки гриппа (например, в Гонконге) дают основания предполагать, что возможна передача вируса от животного к человеку. Гриппом болеют люди любого возраста во всем мире, но наибольшее количество заболеваний наблюдается у детей в возрасте от 1 до 14 лет (37%), что в четыре раза выше, чем у пожилых (10%). По мере развития эпидемии меняется распределение числа заболевших (с диагнозом, подтвержденным лабораторными исследованиями) по возрастным группам. Так, по мере расширения масштабов эпидемии происходит сдвиг в сторону детей дошкольного возраста и взрослых. Госпитализация лиц, достигших 65-летнего возраста и старше, приходится, как правило, на вторую половину эпидемии.

Выявляется также четкая зависимость уровня заболеваемости городского населения от численности населения города. Наибольшая эпидемическая заболеваемость ОРЗ отмечена в городах с численностью населения 1 млн. и больше - 29,7%, в городах с населением от 500 тыс. до 1 млн. - 24,1%, а в городах с населением меньше 500 тыс. - 22,1%. Также закономерно уменьшается в соответствующих группах городов и эпидемическая заболеваемость гриппом: 11,3%; 10,9% и 9,7 % соответственно.

Каждую эпидемию гриппа сопровождает повышенная смертность. Показатели смертности от гриппа в мире составляют 0,01-0,2%, а средние ежегодные потери достигают в масштабах разных стран десятков тысяч человек, включающих в основном, детей первых лет жизни (до 2-х лет) и пожилых людей (старше 65 лет). Смертность среди лиц 5-19 лет составляет 0,9 на 100000 человек, среди лиц старше 65 лет - 103,5 на 100000 человек. Наибольшие жертвы грипп собирает среди пожилых групп населения, страдающих хроническими болезнями (лица "высокого риска"). Смерть при гриппе может наступить от интоксикации, крово-

излияний в жизненно важные центры (головной мозг), от легочных осложнений (пневмония, эмпиема плевры), сердечной или сердечно-легочной недостаточности.

Вирус гриппа, размножаясь в респираторном тракте, вызывает разрушение мерцательного эпителия, физиологической функцией которого является очищение дыхательных путей от пыли, бактерий и т.д. Если мерцательный эпителий разрушается, он уже не может в полной мере выполнять свои защитные функции, и бактерии с большей легкостью проникают в легкие. Таким образом, появляется опасность развития бактериальной суперинфекции. Поэтому, наибольшее количество смертных случаев от гриппа связано не непосредственно с этим заболеванием, а с осложнениями после гриппозной инфекции. Чаще всего это осложнения, касающиеся заболеваний легких и сердца (в частности, острая пневмония). Всего, в общей структуре смертности смерть от гриппа и его осложнений занимает долю 40%.

Пандемия гриппа 1918 -1919 годов, получившая название " испанки", унесла более 20 млн. жизней, т.е. в 2 раза больше, чем первая мировая война, а по последним данным эти потери оцениваются в 40-50 млн. человек. В настоящее время потери от глобальных эпидемий гриппа (пандемий) значительно уступают масштабам прошлых десятилетий благодаря возможности своевременной диагностики вируса, наличию противовирусных и антибактериальных препаратов и улучшению медицинского обслуживания населения. Однако, специалисты считают, что:

- следующая пандемия гриппа неизбежна, однако никто не знает, когда именно случится пандемия;
- пандемии случаются в среднем каждые 30-40 лет;
- между идентификацией нового вируса и началом пандемии может пройти от 1 до 6 месяцев;
- пандемия может возникнуть одновременно в разных странах;
- воздействие пандемии на здоровье людей может быть очень сильным.

Наибольшему риску заболеть будут подвержены врачи и медсестры, так как они будут находиться в постоянном контакте с больными гриппа.

На сегодняшний день, к сожалению, радикальных средств лечения гриппа не существует. Это связано с природной изменчивостью вирусной популяции, высокой вариабельностью генома и генетической предрасположенностью к многочисленным точечным мутациям. Поэтому поиск специфических ингибиторов, блокирующих функциональную активность вируса на разных этапах цикла его репликации, продолжается. Одним из перспективных направлений в терапии как гриппа, так и респираторных инфекций является использование препаратов, стимулирующих продукцию собственных эндогенных ИФН, активирующих естественный иммунитет, стабилизирующих и корригирующих адаптивный иммунитет.

Одним из таких препаратов является созданный на основе растительного сырья новый препарат в форме таблеток под названием «Альтабор», который, согласно проведенным исследованиям, действует на оба звена протекания вирусной инфекции. А именно, блокирует активность вируса за счет ингибирования вирусной нейраминидазы, а также активирует естественный иммунитет посредством индуцирования продукции интерферона организмом. Разработанный препарат нетоксичен и может применяться не только для лечения, но и профилактики вирусных инфекций, что открывает широкие перспективы его использования в медицинской практике.

МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ МАСЛЯНЫХ РАСТВОРОВ ВИТАМИНОВ

Куншенко Б.Б., Мотняк Л.А., Алексеева Л.А.

Одесский национальный политехнический университет

Витамины – органические вещества разнообразной химической природы, которые необходимы для нормальной жизнедеятельности людей и животных. Особые свойства большинства витаминов делают их весьма лабильными соединениями. Витамины легко претерпевают необратимые изменения при соприкосновении с кислородом и влагой воздуха. Физико-химические свойства некоторых витаминов определяют их высокую реакционную активность, возможность неблагоприятного воздействия на слизистую оболочку пищеварительного тракта, способность слеживаться и т.д. Перечисленные особенности витаминов затрудняют прямое, без дополнительной обработки, использование витаминов в производстве готовых лекарственных форм, премиксов и комбикормов. Одним из способов устранения перечисленных отрицательных фармакологических и технологических свойств витаминов является защита их специальными оболочками в микрокапсулах. Для разработки технологии микрокапсулирования 30%-ного масляного раствора витамина Е мы определили: изоэлектрическую точку использованного желатина, т.е. рН среды, при котором с наибольшим выходом происходит образование коацервата; зависимость выхода микрокапсул и толщины желатиновой оболочки от соотношения желатин – масляная фаза; концентрацию водного раствора желатина и марку желатина, который целесообразно использовать в процессе коацервации; количество и концентрацию электролита (раствор Na_2SO_4), который необходимо добавлять к раствору желатина, чтобы прошел процесс коацервации; зависимость образования коацервата от времени выдержки и охлаждения образующегося коацервата.

На основе проведенных экспериментов установлено, что оптимальными условиями проведения технологического процесса микрокапсулирования масляного раствора витамина Е с использованием в качестве оболочки желатина являются:

- использование желатина с твердостью студня 240, что позволяет получать микрокапсулы, которые хорошо отмываются от избытка желатина и коацервата;
- проведение процесса микрокапсулирования при рН 5.25-5.35, так как в этих условиях вязкость желатинового раствора минимальна и соответствует изоэлектрической точке;
- использование 10%-ного водного раствора желатина, у которого минимальная вязкость;
- использование 20%-ного раствора электролита (Na_2SO_4), что дает возможность наиболее полно использовать желатин.

При медленном добавлении к 10%-ному водному раствору желатина 20%-ного раствора сульфата натрия происходит образование коацерватного раствора желатина. Контроль за процессом образования коацервата осуществляли с помощью микроскопа и фотоэлектродиметра ФЭК 56М по возрастанию мутности пробы (увеличение оптической плотности (D)). Под микроскопом отчетливо видны коацерватные капли, концентрация и размер которых при выдерживании в течение 40 минут увеличиваются (рис.1а). Добавление в приготовленную коацерватную систему 30%-ного масляного раствора витамина Е приводит к образованию эмульсии, при выдерживании которой в течение 40 минут при 40°C на поверхности масляных капель образуется желатиновая оболочка. Процесс формирования желатиновых оболочек протекает при постепенном снижении температуры от 40 до 30°C (рис. 1б). При последующем быстром охлаждении системы до 8-10°C происходит гелирование желатино-

вых оболочек. Готовые микрокапсулы отмывали от неиспользованного желатина и сульфата натрия, обезвоживали изопропиловым спиртом и сушили при 40-45°C. Микрокапсулы с масляным раствором витамина Е представляют собой сыпучий порошок из частиц сферической формы (рис. 1в).



а б в

Рисунок 1 – Стадии микрокапсулирования:

а – коацерватный раствор желатина; б – микрокапсулы витамина Е до стадии тверждения; в – внешний вид готовых микрокапсул

Размер микрокапсул и толщина их оболочек, определяются гидродинамическими условиями процесса эмульгирования масляного раствора витамина Е. Исследование свойств коацерватного раствора желатина позволило разработать технологическую схему микрокапсулирования с использованием метода простой коацервации. При микрокапсулировании использовали: 10%-ный раствор желатина марки 240 в воде; 20%-ный раствор Na_2SO_4 в воде и 30%-ный раствор витамина Е в подсолнечном масле. Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что основными стадиями процесса микрокапсулирования масляного раствора витамина Е являются:

- получение коацервата желатина при добавлении к 10%-ному раствору желатина 20%-ного раствора сульфата натрия;
- эмульгирование капсулированного масляного раствора витамина Е;
- отложение капель коацервата на частицах эмульсии;
- гелирование и обезвоживание полученных оболочек;
- сушка полученных микрокапсул.

Установлено, что:

- при недостаточной концентрации сульфата натрия в коацерватной системе оболочки микрокапсул оказываются слишком тонкими, что ведет к получению продукта с плохой сыпучестью;
- передозировка сульфата натрия при снижении температуры приводит к коагуляции желатина в виде хлопьевидного осадка;
- несоблюдение скорости охлаждения на стадии отложения оболочек (0,2с в одну секунду) приводит к неравномерному покрытию эмульсионных капель желатиновых оболочек;
- переохлаждение реакционной массы (ниже 5с) на стадии гелирования оболочек приводит к налипанию микрокапсул на стенки приборов и потере продукта.

Разработана технологическая схема микрокапсулирования 30%-ного масляного раствора витамина Е в желатиновой оболочке.

По разработанной технологии получены микрокапсулы витамина Е с выходом 92% в пересчете на масляный раствор витамина Е.

РАЗРАБОТКА КОНДИТЕРСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Куренной А.В., Гладышев В.В., Дюдюн А.Д.
Запорожский государственный медицинский университет

Проблема лечения заболеваний пародонта привлекает пристальное внимание клиницистов и исследователей в связи с высокой распространенностью этой патологии, достигающей 98% с доминированием хронического пародонтита. По данным различных авторов, его распространенность составляет от 25 до 40% в возрасте до 35 лет, от 80 до 90% — после 40 лет и практически 100% у лиц пожилого возраста. Значимость патологии пародонта определяется не только распространенностью и тяжестью заболевания, отрицательным влиянием на организм в целом, но и также малой эффективностью проводимого лечения. Фармакотерапевтический арсенал отечественной стоматологии в данном случае представлен лекарственными средствами для системного и местного применения. В качестве действующих веществ в них используют антибиотики - аминопенициллины (амоксциллин, амоксициллин с клавуланатом), тетрациклины (доксциклин), макролиды (азитромицин, mideкамицин, рокситромицин, кларитромицин), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, норфлоксацин). Широко применяются также препараты группы нитроимидазолов (метронидазол, тинидазол), фузиевая кислота. Системное использование данных лекарственных средств часто вызывает широкий ряд побочных реакций, связанных с негативным воздействием на жизненно важные органы организма человека. В связи с этим большой интерес для практического здравоохранения представляют лекарственные формы для местного применения, позволяющие снизить токсичные проявления от назначения антибактериальных веществ и обеспечить их непосредственный контакт с источниками микробных инвазий. Однако, основным недостатком используемых основных стоматологических лекарственных форм для местного применения - растворов и мягких лекарственных форм (паст, мазей, гелей) является сложность создания эффективной концентрации антимикробного вещества во всем объеме пародонтальных поражений и поддержание ее в течение необходимого для лечения периода времени. Кроме того, они не совсем удобны для использования в педиатрии. Создание стоматологических лекарственных форм антимикробного действия для местного применения, позволяющих обеспечить длительную циркуляцию действующих веществ в ротовой полости при минимальных токсических проявлениях на основе отечественного сырья и технологий является актуальным и своевременным для фармацевтической науки Украины. Решить данную проблему возможно за счет использования в фармакотерапии заболеваний пародонта кондитерских лекарственных форм – карамелей, пастилок, жевательных резинок. Нами предложено использование для профилактики и терапии пародонтозов микробной, грибковой и микст-этиологии леденцовой карамели с полигексаметиленгуанидина фосфатом (ПГМГФ). Данное вещество, серийно производящееся в Украине обладает широким спектром антимикробной, противогрибковой, антивирусной активности и при этом практически безвредно (разрешено Минздравом Украины даже для обеззараживания источников питьевой воды). Водный раствор ПГМГФ в настоящее время зарегистрирован Государственным Фармцентром МЗ Украины в качестве наружного антимикробного средства. В результате предварительных исследований установлен состав, содержащий сахар, крахмальную патоку, водный раствор ПГМГФ и технология, позволяющая получить леденцовую массу, соответствующую действующим государственным стандартам. Предложена электрохимическая методика количественного определения ПГМГФ в леденцовой карамели, обладающая высокой специфичностью и воспроизводимостью.

ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ГЛЮКОРІБИНУ

Кутова О.В, Рубан О.А, Ковалевська І.В.
Національний фармацевтичний університет

В даний час для розробки кількісного складу лікарських форм широко використовується регресійний аналіз. Рівняння регресії дозволяють експериментаторові отримати детальнішу інформацію про вплив кількісного вмісту складових компонентів препарату на фармако-технологічні показники якості і дають можливість для їх оптимізування. Такий підхід в практичних завданнях далеко не завжди дає задовільні результати, оскільки в більшості випадків потрібно створення системи, найкращої не по окремому, а по сукупності декількох критеріїв якості одночасно.

Сформулювати всі вимоги до об'єкту дослідження в одному рівнянні неможливо і це обумовлює необхідність вираження окремих якісних вимог у вигляді системи рівнянь регресії, яка є за своєю суттю векторним критерієм якості. Звідси і виникає математична проблема одночасної оптимізації сукупності рівнянь регресії, кожне з яких окремо оцінює певну якість системи.

Аналізуючи літературні джерела в області теорії векторної оптимізації, ми зупинилися на підході до рішення завдання багатокритерійної векторної оптимізації, заснованої на ідеї визначення ідеальної точки в просторі критеріїв якості і введенні норми наближення до ідеальної точки в цьому просторі. Отримане при цьому рішення забезпечує максимальну близькість критеріїв якості до необхідних значень. Такий підхід був реалізований при встановленні кількісного вмісту допоміжних речовин в ході розробки складу таблеток протиалергійної дії. Відгуками були розпадання, стирання, міцність таблеток.

Згідно загальному методологічному підходу до розробки лікарського препарату вибір кількісного складу повинен ґрунтуватися на визначених критичних діапазонах вмісту його складових, що робить можливим впровадження розробки у виробництві. З цією метою в попередніх роботах були встановлені кількісні межі для компонентів суміші для таблетування:

- діючі речовини – 50 % мас.;
- допоміжні речовини: стеарат кальцію – від 0,1 до 1,5 % мас., колідон – від 5 до 15 % мас., сорбіт – від 35 до 50 % мас.

За результатами повного трьохфакторного експерименту (x_1 – стеарат кальцію, x_2 – сорбіт, x_3 – колідон), що змінюються на двох рівнях були отримані рівняння регресії. Суміш допоміжних речовин повинна були задовольняти всім фармако-технологічним показникам одночасно. Бажані діапазони для відгуків мали такі дані: розпадання – 12–13 хв, стиранність – 98–99 %, міцність – 45–49 %. Важливо відзначити, що істотне значення має попередній аналіз області допустимих і приблизно ефективних рішень.

Як видно з рис. 1 області пошуку можливих рішень для показників одночасно не перетинаються. Є спільні рішення для розпадання (область 1) та міцності (область 3), а також стиранності (область 3) та розпадання (область 1). Тобто з математичної точки зору система обмежень, накладених на значення критеріїв, є несумісною. Якщо діапазони пошуку розширити, наприклад, розпадання – 10–15 хв, стиранність – 0–1 %, міцність – 30–60 % – з'являється спільна область рішень (рис. 2).

Візуально оцінити можливість пошуку рішення можна лише при аналізі не більше трьох складових, тому особлива роль на цьому етапі відводиться розробці варіантів побудови алгоритмів ухвалення рішень на основі послідовного, з врахуванням поточної інформації про переваги, усунення несумісності обмежень на значення критеріїв.

Нами пропонується підхід до вибору єдиного рішення з допустимої безлічі значень, що ґрунтується на теорії багатокритерійної оптимізації. При цьому аналізуються три цільові функції з відповідними областями рішень, які визначаються введеними обмеженнями. З цієї області необхідно вибрати одне, яке задовольняло б в рівній мірі кожній з функцій.

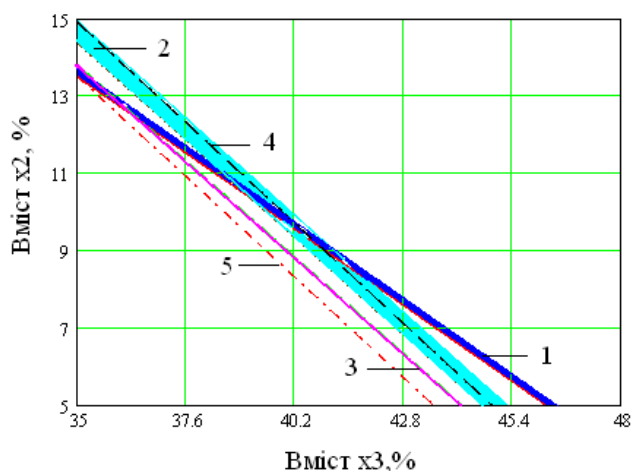


Рис.1. Область можливих рішень: 1 – область рішень для заданого значення розпадання; 2 – для стираності; 3 – для міцності; 4,5 – лінії, відповідні умовам $x_1+x_2=50-1,5$ і $x_1+x_2=50-1,5$ відповідно.

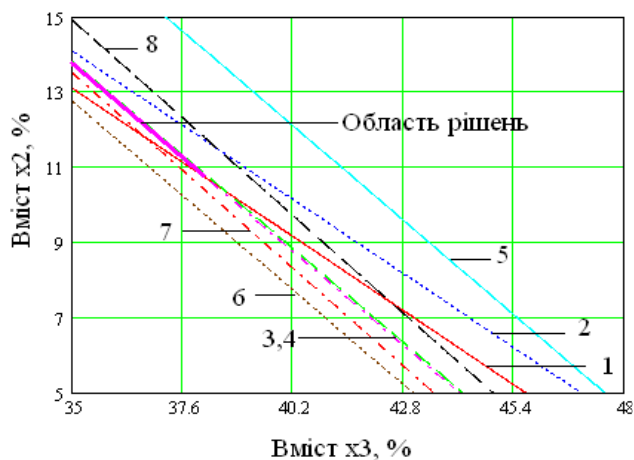


Рис.2. Область можливих рішень: 1,2–лінії, що визначають область рішень для заданого значення розпадання; 3,4 – для стираності; 5,6 – для міцності; 7,8 – лінії, відповідні умовам $x_1+x_2=50-0,5$ і $x_1+x_2=50-1,5$ відповідно.

Задаються умови для пошуку екстремумів функцій відгуку, які базуються на експериментальних даних в бажаній послідовності: стираність – 0 – 1 %, розпадання повинне бути мінімальним, але не більш 12 хв, міцність – максимальна, але не перевищувати 60 %. У умовах обмежень $0,1(x_1(1,5, 5(x_2(15, 35(x_3(50,$ а також, враховуючи, що загальна торба допоміжних речовин x_1, x_2 та x_3 повинна дорівнювати 50 (% мас), мінімізуємо норму наближення до оптимальної точки в області допустимих рішень, яка використовується в теорії векторної оптимізації та визначаємо єдине рішення.

За розрахунками, які були проведені за допомогою математичного пакету MathCad мінімум функції наближення відповідає значенням: $x_1=1, x_2=10, x_3=39$. При такому вмісті допоміжних речовин маса для таблетування має наступні фармако-технологічні показники: розпадання – 15,0 хв, стираність – 0,1 %, міцність – 52,3 %.

На підставі проведених досліджень по оптимізації складу маси для таблетування встановлено оптимальний склад таблеток: діюча речовина – 50 %; допоміжні речовини: стеарат кальцію – 1 %, сорбіт – 39 %, колідон – 10 %. Для визначення оптимального кількісного вмісту допоміжних речовин було використано теорію багатокритеріальної оптимізації, яка дозволяє наблизитись до заданого значення для кожного фармако-технологічного показника.

КІНЕТИКА ВБИРАННЯ РІДИНИ ЛІКАРСЬКИМИ ПОРОШКАМИ

Кутова О. В., Шаповалов О. В., Ковалевська І. В., Чернов А. М.

Національний фармацевтичний університет

Сучасні методи гранулювання таблеткових мас забезпечують отримання продукту з поліпшеними фізико-хімічними та технологічними властивостями – доброю плинністю, міцною структурою, монодисперсністю. При використанні методу вологої грануляції істотну роль грає процес зволоження таблеткової маси. При грануляції порошоків на розділі рідкої та твердої фаз має місце стискуючий ефект, який обумовлений поверхневим натягненням тонкої плівки води на частках сировини. Капілярна волога залежить від структури порошоків і виду зв'язку вологи з ними. Різноманіття властивостей лікарських, яка знаходиться у порожнинах між частками, під дією негативного капілярного тиску утримує їх, що сприяє створенню агломератів. Інтенсивність взаємодії між частками залежить від природи матеріалів, їх змочування, розміру і форми. Властивості зволжених компонентів субстанцій і зволожувачів потребує визначення загальних закономірностей процесу зволоження фармацевтичних матеріалів, що дозволить оптимізувати технологічний процес виробництва твердих лікарських форм. Метою роботи є вивчення кінетики вологопоглинання лікарських порошоків і з'ясування проблеми міграції в них вологи. Для встановлення фізико-хімічних властивостей об'єктів дослідження – субстанцій стрептоциду та дротаверину гідрохлориду, були використані загальноприйняті технологічні методи з визначення насипної маси, вологості, вологопоглинання, мікроскопічний аналіз. За результатами кристалографії, встановлено, що субстанція стрептоциду являє собою полідисперсний кристалічний порошок у вигляді пластинчастих багатогранників та їх уламків. Субстанція дротаверину гідрохлориду – це дрібнодисперсний кристалічний порошок жовтого кольору, частки якого мають форму паличок.

При дослідженні фізико-хімічних та фармако-технологічних показників субстанцій встановлено, що дротаверину гідрохлориду не має задовільної плинності за рахунок форми та розміру частинок. Плинність стрептоциду в 2 рази більше і досягає 4 г/с. вологість дротаверину гідрохлориду значно перевищує показники стрептоциду, що можна пояснити різними фізико-хімічними властивостями субстанцій (розміром, питомою поверхнею, розчинністю). Дослідження кінетики поглинання рідини проводили у вигляді функції $h = f(\tau)$ (рис.1),

де h – висота стовпа зволоженого порошку (см), τ – час (хв).

Відповідно до капілярної теорії Ребіндера, вона описує процеси зволоження капілярно-пористих тіл. Криві кінетики вбирання вологи нагадують криві сорбції. Спочатку довжина стовпа швидко збільшується, а потім повільно наближається до максимальної висоти вбирання. В процесі зволоження краплі зволожувача, змочуючи частки порошку, сприяють з'єднанню їх або адсорбційними силами, якщо вологи мало, або капілярними силами і силоміць поверхневого натягнення рідини. Тобто, після формування міжфазного контакту, що супроводжується адгезією часток порошку, починається проникнення вологи в капіляри часток під дією капілярного тиску. Ці зміни у механізмі вбирання вологи спостерігаються на лініях змочування (рис. 1).

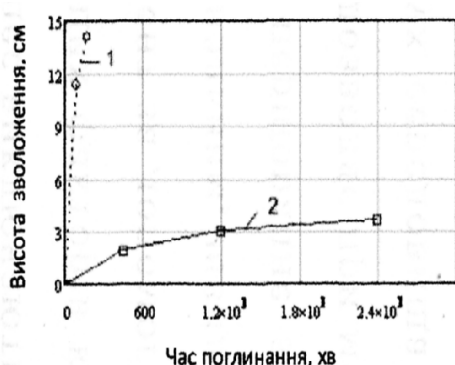


Рис.1. Кінетика поглинання вологи порошком:

1) – стрептоцид; 2) – дротаверину гідрохлорид

Тобто, після формування міжфазного контакту, що супроводжується адгезією часток порошку, починається проникнення вологи в капіляри часток під дією капілярного тиску. Ці зміни у механізмі вбирання вологи спостерігаються на лініях змочування (рис. 1).

Можливо припустити, що вологовміст порошку, при якому ці зміни відбуваються, достатній для формування гранул.

З кривих кінетики вбирання води h_{\max} визначити важко. Тому експериментальні

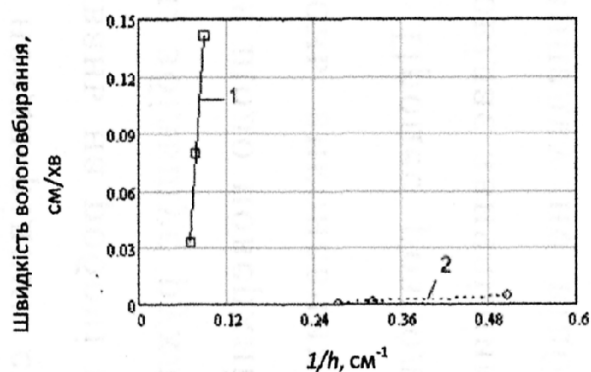


Рис. 2. Криві швидкості вбирання: 1) – стрептоцид, 2) – дротаверину гідрохлориду

залежності (рис.1) диференціювали. Одержані криві швидкості вбирання $dh/d\tau=f(1/h)$ наведені на графіку (рис. 2).

Експериментальні точки добре описуються прямою, яка аналогічна основному рівнянню міграції води в капілярно-пористому тілі. Обробка експериментальних даних

методом найменших квадратів з використанням MatChad 14 дозволила обчислити коефіцієнти лінійної залежності для кожного з досліджених матеріалів, а також визначити теоретичну

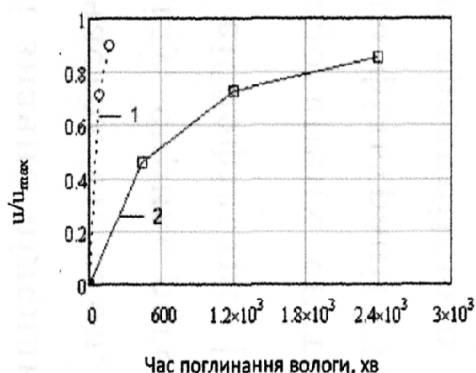


Рис. 3. Кінетика вологовбирання за вагою: 1) – стрептоцид, 2) – дротаверину гідрохлорид

максимальну висоту поглинання води. Враховуючи, що об'ємний метод дослідження кінетики вбирання води корелюється з ваговим, визначена залежність $u/u_{\max}=f(1/u)$ (рис.3) і швидкість вологопоглинання $du/d\tau=a/u-b$, де u – відносна вологість обчислена по відношенню до вихідного стану речовин, a, b – лінійні коефіцієнти залежності.

Визначені значення максимального вологовмісту порошків, при яких можливо грануло формування, склали для стрептоциду 35 %, для дротаверину гідрохлориду – 30 %. По відношенню до максимальної капілярної вологоємності зразків, розрахованої теоретично, ці величини складають 77 % і 44 % відповідно.

ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДИК МАСШТАБИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Кутовая О.В., Штейнгатт М.В.

Национальный фармацевтический университет, ЗАО «Фармастарт»

Разработка промышленных технологий и аппаратов предполагает проведение предварительных испытаний на лабораторных установках с последующим масштабированием полученных результатов на промышленные объемы.

В настоящее время остро стоит вопрос о необходимости совершенствования методов лабораторных испытаний с целью прогнозирования на их основе технологических режимов в промышленных условиях.

Многообразие технологических процессов и широкая номенклатура обрабатываемых субстанций в фармации существенно усложняет задачу создания универсальных методик для проведения лабораторных испытаний и исследований. В тоже время проведение испытаний на реальном промышленном оборудовании очень трудоемкий и дорогостоящий процесс, который (особенно в случае отрицательного результата) может привести к выходу из строя оборудования, браку, срыву производственной программы и т.д.

Масштабирование является сложнейшей проблемой принципиальной разработки технологического процесса. В фармацевтической промышленности невозможно приведение лабораторных процессов к промышленным посредством точного копирования лабораторных параметров. Переход от лабораторных условий к производственным означает такую перемену масштабов, что возникает целый ряд сложных проблем, которые невозможно учесть на стадии лабораторных исследований. Более высокие скорости, температуры и давления, изменение закономерностей протекания процессов с увеличением масштаба установки, значительные различия в сырье и материалах — все это обуславливает невозможность непосредственного перехода от лабораторных исследований к производству.

Процесс масштабирования невозможен без математического моделирования исследуемого процесса с определением параметров модели по результатам лабораторных экспериментов. Применение и анализ математической модели позволит не только получить расчетные формулы для процесса, но и сформулировать критерий оптимальности режимных параметров технологического процесса.

Авторами разрабатывается методика, позволяющая оптимизировать режимные параметры процесса влажной грануляции в промышленных грануляторах-смесителях. С этой целью изучены физико-механические свойства ряда порошкообразных субстанций, подлежащие влажному гранулированию, кинетика их увлажнения с целью установления закономерностей гранулообразования в лабораторных условиях и промышленном аппарате.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ КОМПЛЕКСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Кухтенко О.С., Гладух Є.В., Рубан О.А.
Національний фармацевтичний університет

В останні роки на фармацевтичному ринку України збільшується частка нових лікарських засобів вітчизняного виробництва. Це пов'язано з багатьма факторами – більш низькою ціною української продукції, підвищенням якості препаратів, більш агресивною та продуманою рекламною політикою вітчизняних виробників та ін. Але, здебільшого, більшість препаратів, що виробляється на українських фармацевтичних підприємствах є генериками закордонних оригінальних препаратів та мають значну кількість препаратів-аналогів на ринку України.

Актуальним є розробка нових лікарських засобів, які не мають подібної терапевтичної активності, відрізняються посиленою фармакологічною дією та незначною побічною дією. Виробник повинен бути впевнений в оригінальності свого продукту, в тому, що саме його препарат буде користуватися популярністю у споживача.

На наш погляд, актуальним є розробка нових лікарських засобів комбінованого складу, що включатимуть в себе як комплекс активних компонентів рослинної лікарської сировини, так і синтетичні діючі речовини.

Крім основної дії таких лікарських засобів, за рахунок природних компонентів, препарати будуть піднімати загальний і місцевий клітинний імунітет і після їх дії в організмі залишиться імунна пам'ять на даний збудник. Імунна система хворого ідентифікує і добровільно впустить в організм активні компоненти препарату, довіряючи проникати в найважливіші і відповідальніші місця. Завдяки тому, що екстракти рослин володіють здоровим біоенергетичним потенціалом, вони відновлять біоенергетику хворої клітини. Наявність різних класів органічних та неорганічних речовин в складі будь-якої рослинної сировини при правильному використанні дозволить потенціювати та збільшити терапевтичний ефект синтетичної сировини, яка входить до складу фармацевтичної композиції, що розробляється.

Найбільш придатні такі комплексні препарати при лікуванні захворювань, пов'язаних з захворюваннями серцево-судинної системи (ССС). Складні умови праці і побуту, неприємності на роботі і в сім'ї, відсутність повноцінного відпочинку для відновлення нервової системи приводять до того, що у всьому світі щорік збільшується кількість людей, що страждають нервовими розладами, найбільш частою причиною яких є стрес. Реакціями на стрес є занепокоєння, депресія, роздратованість, втома, постійна напруга, неможливість розслабитися, внаслідок чого з'являються його наслідки – гіпертонія, безсоння, захворювання серця та ін. На цей час майже всі препарати, що використовуються для лікування захворювань ССС можна розподілити на три групи: синтетичні, на основі рослинної сировини та харчові добавки.

Нами проводиться розробка декількох рідких комплексних лікарських засобів у вигляді складних настоек з лікарської рослинної сировини та додаванням до них синтетичних субстанцій для посилення терапевтичної дії лікарського засобу.

Розробка та впровадження у виробництво препарату комплексної дії з наявністю в його складі рослинних та синтетичних компонентів дозволить виробнику вийти на ринок з новим оригінальним препаратом, тим самим отримавши значний прибуток, а фармацевтичний ринок України поповниться ефективним лікарським засобом з високою терапевтичною активністю.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕГЕНЕРАТИВНИХ І ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОЧЕЙ

Кучеренко Н.В., Черних О.В.

Луганський державний медичний університет

Серед дегенеративних і дистрофічних захворювань очей соціальне значення мають глаукома і катаракта, бо саме вони найчастіше призводять до сліпоти і слабкобачення.

Згідно проведених досліджень у м. Луганську розповсюдженість глаукоми серед відвідувачів офтальмологічних кабінетів ЛПУ складає 30,6%, катаракти – 44,6%. При цьому глаукома найбільш розповсюджена в популяції серед населення у віці 40-59 років, а катаракта – 60-79 років.

Доволі часто спостерігається сполучення ураження органу зору катарактою і глаукомою (частота катаракти у хворих з глаукомою від 7 до 81%). Ці патології розвиваються на фоні старіння організму і відносяться до вікових захворювань. Тобто, можна говорити о патогенетичній спільності катаракти і первинної глаукоми.

Згідно останніх наукових досліджень в основі патогенезу дегенеративних і дистрофічних захворювань очей лежить перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), стан протеазно-інгібіторної системи крові і кришталика, накопичення продуктів окислення і агрегації водорозчинних білків, метаболічний статус глутатіонзалежних ферментів.

І катаракта, і первинна глаукома розвиваються на фоні порушень імунного статусу організму.

Для лікування глаукоми традиційно використовують М-холіноміметики (пілокарпін) і бета-блокатори (тимолол). Використовуються також аналоги простагландинів (ланотан).

Для лікування катаракти найчастіше використовують квінакс, діюча субстанція якого – азапентацен (синтетичне похідне феноксазону) – пригнічує реакцію між похідним хінолу і розчинними протеїнами, тим самим уповільнює дегенерацію кришталика. Для зменшення дистрофічних уражень сітківки ока використовують препарати амінокислот (тауфон, вітайдурол, офтан-катахром). Проте, незалежними дослідженнями, що проводились у різний час і в різних місцях доведений зв'язок порушень ліпідного обміну з розвитком глаукоми і катаракти. Аналіз даних комп'ютерної реофтальмографії у хворих на катаракту з різним ступенем зрілості показують значне погіршення внутрішньоочного кровотоку, що не залежить від ступеню патологічного процесу. Глаукома найчастіше поєднана з загальним атеросклерозом з переважним ураженням судин серця і головного мозку, з гіпертонічною хворобою.

Зважаючи на вищевикладене, в ЛДМУ початі дослідження по створенню лікарських препаратів для лікування катаракти і глаукоми на основі субстанції, що має гіполіпідемічну активність – водорозчинного білково-полісахаридного комплексу (ВБПСК). Ця субстанція виділена з істівного гриба *Pleurotus ostreatus*.

Для проведення досліджень по створенню офтальмологічних препаратів нами була створена експериментальна модель катаракти у щурів лінії Wistar. Попередні дослідження крові щурів, що були виведені з експерименту, довели збільшення активності глутатіонзалежних ферментів (на 32,3%) під впливом застосування очних крапель з ВБПСК, що свідчить про уповільнення розвитку катаракти і збільшення антиоксидантного потенціалу сітківки ока.

Отримані дані свідчать про перспективність початих досліджень і відкривають новий клас ліків, які можуть бути використані для лікування дегенеративних захворювань очей.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗРОБКИ СКЛАДУ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З РЕЧОВИНАМИ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Лебединець О.В., Баранова І.І., Стрілець О.П.
Національний фармацевтичний університет

Хвороби пародонту реєструються у пацієнтів з досить раннього віку. Кількість дітей із запальними процесами у порожнині рота за даними літератури весь час збільшується. Наразі запальні захворювання пародонту відзначають у 50-60 % дитячого та 80-90 % дорослого населення, до того ж вони зумовлюють порушення у структурі твердих тканин зуба – мінералізацію, та у зв'язку з цим - підвищену больову чутливість зуба до різних зовнішніх подразників: холоду, тепла, кислої або солодкої їжі тощо.

Вікова крива захворюваності відображається таким чином: до 12-14 років досягає першого піку, до 16 – знижується та залишається на цьому рівні до 25 років, а потім знову підвищується. Якщо в осіб віком 15-19 років частота захворювань становить 30,5 %, то 25-29 років – 88, 4%, а до 45-49 років – 98,7 %.

Таким чином, актуальним є створення сучасних засобів для лікування та профілактики захворювань пародонту. Застосування нових лікарських препаратів обумовлено особливостями гігієнічного стану тканин порожнини рота, тими чи іншими послідовними порушеннями мікроекосистеми нормальної мікрофлори навколозубних тканин. Арсенал лікувально-профілактичних препаратів, що застосовується при запальних захворюваннях пародонту, достатньо різноманітний. Сучасна місцева терапія включає препарати протизапальної, антимікробної, знеболюючої та стимулюючі процес регенерації тканин дії. Широко використовуються такі форми випуску, як розчини, аерозолі, суспензії, емульсії, порошки, плівки, таблетки, мазі, гелі та ін. На ринку України користуються широким попитом стоматологічні препарати м'якої форми випуску, зокрема гелі.

Аналіз українського ринку стоматологічних препаратів показав, що достатньо широко представлені засоби з діючими речовинами хімічного походження. Натуральні діючі компоненти практично не зустрічаються.

Таким чином, розробка нового стоматологічного препарату у формі гелю з діючою речовиною рослинного походження є найбільш перспективним.

Згідно з проведеним аналізом літературних джерел рослинні компоненти повинні мати бактерицидну, антисептичну, протизапальну, анальгезуючу, ранозагоюючу дії.

За допомогою мікробіологічних досліджень на першому етапі дослідження ми обрали у якості активних речовин настоянки горіха волоського та календули у концентрації від 1, % до 10 %, яки вводили до гелевої основи, яка була обрана за допомогою реологічних та технологічних досліджень. Однак усі зразки гелів не мали очікуваної бактерицидної дії. Дослідження зразків гелів з вмістом 5, 10, 15, 20% екстрактів календули, шавлії, ромашки та евкалипту також мали незначну бактерицидну дію на невеликий спектр мікроорганізмів.

На наступному етапі експерименту до складу гелів вводили ефірну олію чайного дерева та евкалипту у концентрації 0,25, 0,5, 0, 8 та 1%.

На основі літературного пошуку та проведених раніш мікробіологічних досліджень було доведено, що дані олії володіють потужною антисептичною, бактерицидною, імуностимулюючою активністю, що дозволяє зробити висновок о доцільності їх введення до складу стоматологічного гелю, що розробляється. У зв'язку з гідрофобною природою ефірних олій, їх попередньо розчиняли у сольобілізатори, а потім вводили до гелевої основи.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ЛІЗИНОПРИЛУ

Літка В.В, Лось О.В, Перемот З.П.
ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»

За даними МОЗ в Україні на артеріальну гіпертензію (АГ) хворіють 12 млн. чоловік, тобто близько третини дорослого населення країни. АГ є одним з провідних ризиків смерті в усьому світі. Дана хвороба носить переважно хронічний характер, а стратегія її лікування зводиться до постійного приймання пацієнтами препаратів, що знижують тиск. Найпоширенішими препаратами такої групи є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). Завдяки тривалому терміну використання даних препаратів, вони досить добре вивчені. У проведених численних дослідженнях одним з найбільш ефективних та безпечних іАПФ був визнаний лізиноприл.

На фармацевтичному ринку України представлені, крім оригінального препарату лізиноприлу («Лізиноприл-ратіофарм»), і його генеричні копії. Однак, ці препарати не повністю задовільняють потреби пацієнтів. Тому подальше створення економічно доцільних та якісних генеричних лікарських засобів на основі лізиноприлу є актуальним питанням вітчизняної фармації.

Метою наших досліджень була розробка таблеток лізиноприлу трьох дозувань –5 мг, 10 мг та 20 мг. У якості референтного лікарського засобу був вибраний «Лізиноприл ратіофарм» виробництва компанії «Ратіофарм ГмбХ», Німеччина. Особливу увагу при розробці препарату приділяли подібності профілів розчинення розроблюваного препарату у порівнянні з референтним.

На першому етапі розробки таблеток лізиноприлу, був проведений літературний та патентний пошук інформації з даного питання. На основі аналізу отриманих даних, був запропонований попередній склад препарату, аналогічний якісному складу референтного препарату. В процесі лабораторних досліджень склад препарату корегувався для досягнення подібності з референтним препаратом кінетики розчинення *in vitro* та оптимізації фармако-технологічних характеристик продукту.

При виборі технології виробництва препарату розглядалися варіанти прямого пресування та вологої грануляції. Останній варіант був визнаний більш прийнятним, враховуючи кращу плинність та більший насипний об'єм маси для таблетування, які дозволяють виробництво препарату на сучасних високошвидкісних таблетпресах. Характеристики отриманих таблеток (твердість, стиранність, розпадання) були максимально подібними до показників референтного препарату.

Проведені дослідження стабільності розробленого препарату в умовах прискореного та довготривалого зберігання показали відсутність зменшення кількості діючої речовини або збільшення концентрації домішок впродовж встановленого терміну зберігання. Розроблений препарат за результатами проведених аналітичних досліджень повністю відповідає вимогам Державної фармакопеї та Методів контролю якості.

Для всіх дозувань препарату були проведені дослідно-промислові апробації в промислових умовах та трансфер технологій у виробництво з дотриманням рекомендацій керівництва «FDA SUPAC».

Таким чином, нами був розроблений та досліджений вітчизняний генеричний лікарський засіб на основі субстанції лізиноприлу, який на даний час знаходиться на стадії реєстрації в Державному Фармакологічному центрі МОЗ України.

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСМУКОЗНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Лисянская А.П., Фади Ал Зедан, Алмохамад Жумаа Абдуллах,
Гладышев В.В., Завадская И.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которое служит причиной риска возникновения сердечных, мозговых и нефроосложнений, а также преждевременной смерти. Коррекция АГ - сложный процесс, который предусматривает раннее выявление патологии, ее адекватное лечение, проведение первичной и вторичной профилактики. Фармакотерапевтический арсенал антигипертензивных средств довольно большой, но множество лекарственных форм при продолжительном применении вызывают ряд нежелательных реакций со стороны организма пациентов. Не в последнюю очередь это связано с тем, что основным путем введения антигипертензивных является пероральный. Это не всегда безопасно, поскольку при наличии осложнений АГ (чаще всего, в виде сердечной недостаточности) и необходимости их соответствующей медикаментозной терапии комбинированное назначение препаратов увеличивает риски возникновения явления несовместимости или повреждения слизистой оболочки желудка. Кроме того, в связи с нарушением процесса всасывания из-за застойных явлений, присущих больным с систолической дисфункцией на фоне АГ, при продолжительном приеме препарата могут иметь место нарушения его фармакокинетики. При этом эффективность препарата снижается, что приводит к повышению дозы, а это вызывает усиление побочного действия. Также при пероральном пути введения антигипертензивные средства частично инактивируются ферментами кишечного тракта да и время достижения клинического эффекта весьма длительно. В современном арсенале антигипертензивных препаратов имеется достаточно незначительная часть парентеральных лекарственных средств. Эффект от их применения развивается значительно быстрее, что делает его чрезвычайно ценным для купирования гипертонических кризов, особенно в случаях затруднений перорального приема препарата. Чувствительным недостатком инъекционных лекарственных формы является широкий спектр возможных серьезных побочных явлений после ее приема, что ограничивает ее применение рамками стационара. Эти недостатки возможно устранить путем использования альтернативного трансмукозного пути введения антигипертензивных лекарственных средств, ректального, интраназального и буккального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм. Некоторые из этих путей введения фармакотерапевтических средств для терапии и профилактики артериальной гипертензии рекомендует и Украинская ассоциация кардиологов, правда не учитывая, что данные препараты в нашей стране отсутствуют. Таким образом очевидно, что создание аппликационных лекарственных форм, которые обеспечивают высокое фармакологическое действие за счет трансмукозного всасывания позволит значительно увеличить биологическую доступность антигипертензивных лекарственных веществ и снизить уровень побочных эффектов. Основными действующими веществами для таких лекарственных форм перспективно использовать блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, дилтиазем) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (катоприл, эналаприла малеат) являющиеся одними из наиболее активных вазопрессорных веществ и наиболее изученных с токсикологической точки зрения. Создание на их основе мягких лекарственных форм (ректальных суппозиториев, буккальных пленок, назальных гелей) позволит наиболее более полно раскрыть клинические возможности данных лекарственных веществ и расширить арсенал высокоэффективных отечественных антигипертензивных средств для практической кардиологии.

РОЗРОБКА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЙ СУГЛОБІВ

Лось О.В.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»

Ураження опорно-рухового апарату – одна з основних сучасних медичних проблем. Це ініціювало Всесвітню організацію охорони здоров'я оголосити 2000-2010 рр. десятиліттям боротьби з хворобами кісток та суглобів, стимулюючи проведення досліджень у цій галузі. При цьому найбільш поширеними захворюваннями даної групи у наш час є остеоартроз та інші патології суглобів.

До найбільш ефективних препаратів, що використовуються при ураженнях суглобів, можна віднести хондропротекторні та хондромодулюючі засоби, якими проводять корекцію порушеного метаболізму суглобного хряща. Здебільшого хондропротекторами є природні речовини, які синтезуються здоровим хрящем. Однак при остеоартрозі, їх синтез порушується і людина потребує додаткового надходження таких речовин. Саме природне походження обумовлює безпечність хондропротекторів та можливість їх застосування у високих дозах. Клініцистами доведено, що найбільш ефективним при лікуванні остеоартрозу, є паралельне використання кількох хондропротекторів.

Метою наших досліджень була розробка серії з чотирьох біологічно-активних добавок (БАДів) «Гіамакс» з різними комбінаціями найбільш ефективних хондропротекторів у своєму складі. Після проведення аналізу літературних та статистичних даних до складу розроблюваних препаратів було вирішено включити наступні діючі речовини:

- Глюкозаміна гідрохлорид – аміноцукор, який використовується клітинами хряща для біосинтезу глікозаміногліканів. Має високий ступінь біодоступності та легко засвоюється організмом.

- Хондроїтину сульфат – речовина, яка є природним компонентом синовіальної рідини. Входить до складу протеогліканів. Володіє протизапальною дією. Накопичується в суглобах та продовжує діяти навіть після припинення прийому препарату.

- Гіалуронова кислота – входить до складу синовіальної рідини. Виконує роль змазки, яка зменшує тертя між поверхнями суглобів та сприяє їх регенерації. Використовується низькомолекулярна гіалуронова кислота, яка володіє більш високим рівнем біодоступності.

- Метилсульфонілметан – органічне джерело сірки, яка використовується тканинами хряща для синтезу компонентів сполучної тканини.

- Аскорбінова кислота – антиоксидант. Покращує засвоєння гіалуронової кислоти.

Вищевказані компоненти використовують у клінічно обґрунтованих дозах. При виборі технології виробництва враховувалось, що більшість діючих речовин є гігроскопічними та здатні руйнуватись під дією вологи. Тому для виробництва використовували технологію прямого змішування, яка дозволяє уникнути контакту діючих речовин з водою. У якості допоміжних речовин використовували мікрокристалічна целюлозу (наповнювач), магнію стеарат (лубрікант), кремнію диоксид колоїдний (глісант). Ці речовини дозволили отримувати капсульні маси всіх чотирьох препаратів з оптимальними технологічними показниками. Всі технологічні процеси проводили в умовах цеху з виробництва твердих лікарських при контрольованій температурі та вологості. Таким чином, ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» були розроблені та зареєстровані чотири комбіновані хондропротекторні БАДи.

РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДА

Ляпунов Н.А., Пуртов А.В., Жемерова Е.Г., Дунай Е.В., Назарова Е.С.

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств»,

ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма»

Исследовано влияние некоторых вспомогательных веществ на критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ) бензалкония хлорида (БХ) и поверхностное натяжение его водных растворов. Показано, что динатрия эдетат (ДНЭ) и феноксиэтанол (ФЭ) понижают ККМ БХ и поверхностное натяжение водных растворов БХ в области низких концентраций, значимых для препаратов антисептического действия. При этом уменьшаются краевые углы смачивания растворами БХ липофильных поверхностей и увеличиваются их коэффициенты растекания по липофильным поверхностям.

Методом бактерицидной кинетики показано, что бактерицидное действие водных растворов БХ на *P. aeruginosa* ATCC 9027 усиливается с увеличением концентрации БХ от 0,01 % до 0,05 % и далее до 0,1 % остается на постоянном уровне. ДНЭ и ФЭ усиливают бактерицидную активность растворов БХ в отношении *P. aeruginosa* ATCC 9027, что позволяет снизить в несколько раз концентрацию БХ при той же эффективности бактерицидного действия. Более значимым биофармацевтическим фактором для усиления бактерицидного эффекта является ДНЭ или его сочетание с ФЭ, при котором у растворов БХ расширяется спектр и усиливается эффективность бактерицидного действия в отношении других грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также эффективность фунгицидного действия в отношении грибов рода *Candida*. Методом диффузии в плотную питательную среду установлено, что водные растворы БХ задерживают рост таких грамотрицательных бактерий, как *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* при наличии в их составе ДНЭ и ФЭ. Зоны задержки роста грамотрицательных бактерий (кроме *P. vulgaris* НХ 19 № 222) увеличиваются с ростом концентрации ДНЭ до 0,5 %; влияние ДНЭ и ФЭ на увеличение зон задержки роста грамположительных бактерий и дрожжеподобных грибов выражено в меньшей степени. Изменение рН растворов БХ практически не влияет на их антибактериальную активность.

Результаты исследований использованы для разработки составов двух антисептических препаратов с БХ. В качестве первичной упаковки для них выбраны флаконы полиэтиленовые, белые, матовые с капельницей. Установлено, что материал первичной упаковки не выделяет в препараты при хранении примесей и не абсорбирует БХ и ФЭ. Оба препарата по эффективности антимикробного консервирующего действия намного превосходят требования критерия А Государственной Фармакопеи Украины. Препараты Виротек Интим раствор для наружного применения 0,02 % и Виротек Клиник раствор для наружного применения 0,05 % зарегистрированы в Украине и внедрены в производство.

Разработанные препараты имеют более широкий спектр антибактериального действия по сравнению с препаратом-аналогом Мирамистин, раствор для местного применения 0,01 %, который в эксперименте *in vitro* (метод диффузии в агар) не оказывал антибактериального действия на грамотрицательные бактерии, и существенно превосходит его по эффективности антимикробного действия в отношении грамположительных бактерий и грибов. По спектру антимикробного действия разработанные препараты сопоставимы с другим препаратом-аналогом Хлоргексидин, раствор для наружного применения 0,05 % и превосходят его по эффективности в отношении грамположительных бактерий и грибов. Разработанные препараты существенно превосходят препараты-аналоги по поверхностной активности, которой 0,05 % раствор хлоргексидина практически не обладает.

РАЗРАБОТКА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С МОМЕТАЗОНОМ

Ляпунова А.Н., Безуглая Е.П., Зинченко И.А., Красноперова А.П.

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств»,
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

На рынке Украины с 2004 г. по 2009 г. увеличивались продажи мягких лекарственных средств (МЛС) с сильными глюкокортикостероидами (ГКС): мометазона фууроатом (МФ) и бетаметазоном. Емкость изученного сегмента рынка возросла в 4,12 раза при опережающих темпах роста продаж МЛС с МФ и превалировании продаж комбинированных препаратов. Поддерживается соотношение между суммой продаж МЛС в форме мазей на гидрофобных основах и кремов на основе эмульсий I рода, что обусловлено динамичностью клинического течения дерматозов и различной степенью выраженности воспаления. При наличии альтернативных препаратов уровень продаж тем выше, чем ниже цена 1 г МЛС, что обеспечивает конкурентное преимущество препаратов-генериков. Экономически целесообразно выведение на рынок препаратов-генериков с ГКС в форме мазей и кремов, соответствующих инновационным препаратам по качеству, эффективности и безопасности. Рационально наличие линейки моно- и комбинированных препаратов с МФ или бетаметазоном в различных лекарственных формах, обеспечивающих наиболее полное заполнение сегментов рынка.

Проведены комплексные исследования по разработке МЛС с МФ. С этой целью исследованы поверхностное натяжение, вязкость, плотность и диэлектрическая проницаемость смешанных растворителей вода – гексиленгликоль (HG). HG хорошо понижает поверхностное натяжение, которое зависит от его концентрации и структуры смешанного растворителя. Показана потеря поверхностно-активных свойств ПАВ в растворителях вода-HG, имеющих структуру смешанного растворителя с преобладанием структуры HG. На основании квазитермодинамических параметров активации вязкого течения растворителей вода-HG установлены особенности их структуры. Отмечено, что энергия связей между молекулами воды и HG выше, чем энергия связей вода-вода и HG-HG.

Исследована растворимость и термодинамика растворения МФ, а также салициловой кислоты в смешанных растворителях вода-HG и вода-пропиленгликоль (PG) в зависимости от их состава и температуры. Показана связь между растворимостью действующих веществ и структурой смешанных растворителей, а также их диэлектрической проницаемостью.

Исследованы осмотические свойства HG по сравнению с PG, этанолом и глицерином. HG при контакте с водой через полупроницаемую мембрану обеспечивает двунаправленные диффузионные процессы: воды в камеру с HG и HG в камеру с водой. Скорость и степень высвобождения HG меньше, чем у PG, что может быть важно для МЛС местного действия.

Показано, что реологические свойства эмульсионных основ I и II рода зависят от состава вспомогательных веществ, температуры и режимов технологического процесса. HG в концентрациях до 12 % масс. в эмульсионных основах I рода можно применять для получения суспензий МФ методом высаливания, а также в качестве увлажнителя кожи. В эмульсионных основах II рода HG является растворителем МФ. Найдены оптимальные условия технологического процесса производства мазей на основе эмульсий II рода, в которых в качестве дисперсной фазы применяются смешанные растворители вода-HG.

Разработаны пять МЛС с МФ: три препарата-генерика на основе эмульсий II рода (мазь и крем МФ, а также мазь, содержащая комбинацию МФ и салициловой кислоты) и два оригинальных препарата МФ на основе эмульсий I рода: монопрепарат и комбинированный препарат с веществами антибактериального и противогрибкового действия.

РАЗРАБОТКА КРЕМОВ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Ляпунова О.А., Кухтенко Г.П., Ляпунов Н.А., Лысокобылка А.А., Мельникова Е.Н.

Национальный фармацевтический университет,

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств»

Проведена фармацевтическая разработка двух препаратов в форме кремов, один из которых содержит метилпреднизолон ацепонат (МПА), а второй – бетаметазона дипропионат (БД) в комбинации с кератолитиком мочевиной. Исследована растворимость МПА и БД в смешанных растворителях вода-пропиленгликоль (ПГ). Растворимость глюкокортикостероидов (ГКС) меняется в широких пределах в зависимости от состава растворителя и температуры и не является линейной функцией состава растворителя. Растворимость в воде МПА и БД на несколько порядков ниже, чем в ПГ. Это позволяет использовать ПГ в концентрациях до 10 % масс. в кремах для получения суспензий ГКС методом высаливания. ПГ потенцирует также эффективность действия антимикробных консервантов, в частности, парабенов и феноксиэтанола. Эффективность антимикробных консервантов в разработанных препаратах находится на уровне критерия А в течение их срока годности (более двух лет).

В качестве масляной фазы использовали смеси гидрофобных веществ, имеющих разные коэффициенты растекания, поскольку для оказания смягчающего и увлажняющего действия необходима комбинация эмуллиентов с сильным, средним и слабым растеканием. Исследовали реопараметры эмульсий типа м/в и размер частиц их дисперсной фазы в зависимости от соотношения и концентрации эмульгаторов 1 и 2 рода, а также от состава комплексных эмульгаторов 2 рода. Выбраны оптимальные составы эмульгаторов; результаты исследований позволяют прогнозировать максимальную физическую стабильность и необходимую консистенцию эмульсий 1 рода при длительном хранении.

Методом ВЭЖХ исследована стабильность МПА и БД от pH; выбраны оптимальные пределы pH для каждого препарата. В состав крема с МПА для создания оптимального pH введен фосфатный буфер. В креме, содержащем БД и мочевины, не удалось стабилизировать pH с помощью буферных веществ неорганической природы. Это связано с гидролизом мочевины, который приводит к смещению pH в щелочную сторону и разложению БД. В связи с этим были использованы органические вещества, образующие буферную систему; одно из них содержит аминные группы, а другое – функциональные группы с электроотрицательными атомами кислорода. Был подобран оптимальный состав буферной смеси, который предотвратил гидролиз мочевины и стабилизировал pH крема на уровне 6,0 в течение двух лет.

Научно обоснованы технологические процессы производства разработанных кремов. Методом ВЭЖХ установлено, что МПА и БД устойчивы к нагреванию в ПГ. При наработке препаратов в вакуумном реакторе-гомогенизаторе показано однородное распределение действующих веществ и антимикробных консервантов в объеме кремов.

Исследованы реологические свойства разработанных кремов в зависимости от температуры, а также от приложенного напряжения сдвига и времени структурообразования. Показано, что с увеличением температуры структурная вязкость кремов уменьшается, что связано с плавлением твердообразных участков в лиотропных жидких кристаллах, образованных молекулами эмульгаторов, которые участвуют в формировании коагуляционной структуры. После перемешивания кремов происходит уменьшение их структурной вязкости с последующим восстановлением коагуляционной структуры.

Крем с МПА под названием Стерокорт зарегистрирован в Украине и внедрен в производство на ОАО «Фитофарм». Крем с БД и мочевиной находится на этапе регистрации.

НЕОБХОДИМОСТЬ И ПУТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ

Мазур И.А, Беленичев И.Ф.Кучеренко Л.И.

Запорожский государственный медицинский университет, НПО «Фарматрон»

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые болезни являются основной причиной инвалидности и преждевременной смертности во всем мире. Особую тревогу вызывает значительная смертность населения от этих болезней в репродуктивном и трудоспособном возрасте. Известно, что большинство используемых лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы обладают рядом нежелательных побочных действий на различные органы и системы организма. В связи с этим, проблема разработки малотоксичных и высокоэффективных препаратов для терапии данной патологии является актуальной для медицины и фармакологии. В настоящее время успехи в разработке новых лекарственных средств связаны не только с синтезом новых химических соединений, но и, в значительной степени, с улучшением свойств существующих препаратов, в том числе, путем создания фиксированных лекарственных комбинаций с направленной доставкой к органу-мишени. Одним из перспективных подходов в разработке подобных лекарственных форм является связывание действующего вещества в молекулярный комплекс с антиоксидантами, которые улучшают его транспорт через биологические мембраны и потенцируют фармакологический эффект за счет повышения аффинности к рецептору органа-мишени. Наиболее перспективным антиоксидантным компонентом фиксированных комбинаций является тиотриазолин. Тиотриазолин обладает поистине уникальными антиоксидантными свойствами, подтвержденными многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, как в Украине, так и за ее пределами. Препарат, снижая гиперпродукцию супероксидрадикала и пероксинитрита, предупреждает окислительную модификацию белковых структур рецепторов, ионных каналов, ферментов, факторов транскрипции, активирует антиоксидантную систему ферментов. Тиотриазолин обладает также метаболитотропным действием, направленным на сохранение окислительной продукции энергии, уменьшении выраженности митохондриальной дисфункции и апоптоза. Метаболитотропные и гепатопротективные свойства тиотриазолина обеспечивают и безопасность будущих комбинаций за счет снижения токсичности и побочных эффектов. К настоящему времени разработаны, исследованы и внедрены в клиническую практику комбинированные препараты тиотриазолина с пирарцетамом - Тиоцетам, амиодароном - Тиодарон, индометацином – Индотрил. Показано, что проявление эффекта комплексообразования заключается в снижении дозы действующего вещества и токсичности при сохранении высокой базовой активности. Поэтому, совершенствование фиксированных комбинаций можно рассматривать как один из наиболее перспективных медикаментозных путей к снижению риска при сердечно-сосудистых заболеваниях. Общеизвестные преимущества таких комбинаций (синергизм действия компонентов, снижение стоимости, улучшение переносимости, эффективности, приверженности к лечению) обеспечивают этому подходу широкие перспективы. Среди комбинаций, которая приобрела в настоящее время высокую популярность среди врачей и больных, можно отметить комбинацию тиотриазолина и пирарцетама - Тиоцетам. Направленный путь создания лекарственных фиксированных комбинаций с высокой терапевтической активностью и достаточным уровнем безопасности - это будущее фармацевтической промышленности. Такие комбинации патофизиологически и клинически оправданны, высокоэффективны, как правило, имеют самостоятельные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, хорошо переносятся.

РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ

Малецький М.М., Бурлака Б.С., Гладишев В.В., Дюдюк А.Д.

Запорізький державний медичний університет

Проблема профілактики і лікування гнійно-запальних уражень шкіри та слизових оболонок є доволі актуальною внаслідок виникаючої резистентності мікроорганізмів до більшості відомих антибіотиків, низької ефективності загальноприйнятих методів знезараження раневої поверхні шкіри та слизових оболонок, а також зростанням вимог щодо нешкідливості і стабільності дії відомих антисептиків. У зв'язку з чим асортимент ефективних фармакотерапевтичних засобів подібного застосування достатньо обмежений. Полімерні похідні алкіленгуанідинів, зокрема полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМГФ) є перспективним засобом для застосування у практичній дерматології. Ці сполуки мають широкий спектр антимікробної активності і, поряд з цим, відносяться до речовин з низькою токсичністю.

М'які лікарські форми – мазі, гелі, лініменти тощо з антисептичними речовинами є оптимальними для лікування та профілактики гнійно-запальних уражень шкіри. Переважна більшість м'яких лікарських форм належать до дисперсних систем, в яких діючі речовини знаходяться у тісній взаємодії з допоміжними та формоутворюючими речовинами. Цим визначається швидкість і повнота вивільнення активної діючої речовини, її розчинність, антимікробна активність, пролонгування дії тощо. Створення сучасних м'яких лікарських засобів з антисептиками базується на підвищенні їх стабільності за рахунок використання комплексу допоміжних речовин – ПАР, загущувачів, стабілізаторів та інших, які можуть впливати на ефективність лікарської форми.

Як діючу речовину ми використовували полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМГФ). Речовина серійно виготовляється вітчизняним виробником згідно діючої нормативної документації, це полімер із молекулярним числом полімеризації 30-100 що має широкий спектр антимікробної активності. За токсичністю відноситься до IV класу – малотоксичних речовин при нанесенні на шкіру і III класу нешкідливих (безпечних) речовин при введенні у шлунок. ПГМГФ не проявляє шкірно-подразнюючої, сенсibiliзуючої чи алергенної дії, не виявляє ембріотоксичну, гонадотропну та канцерогенну дію. При виборі складу основи для гелю і методу її приготування виходили з того, що лікарська форма повинна забезпечити біологічну активність, сумісність активної речовини з допоміжними компонентами, економічну доступність сировинної бази. Проте визначальне значення при цьому мають фізико-хімічні властивості діючої речовини. При виборі компонентів основи враховували доцільність введення гідрофільних компонентів і ПАР, які забезпечують стабільність системи гелю, зменшують процес висихання. Вивчення антимікробної активності отриманих модельних лікарських форм проводили на найбільш поширених штаммах патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що спричиняють запальні інфекційні захворювання, методом дифузії у живильне середовище. Обробка результатів експерименту проводилась згідно з планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторюваними дослідженнями. Встановлено, що вид основи-носія статистично значуще впливає на антимікробну активність антисептика щодо досліджуваних мікроорганізмів. Найбільшу активність проявляли модельні форми, виготовлені на гідрофільних основах. Дещо нижчу антимікробну активність мали дифільні основи, ліпофільні основи не витримували конкуренції з попередніми.

На підставі проведених експериментальних досліджень розроблено склад гелю з ПГМГФ на основі проксанолу-268 та запропоновано технологію його екстемпорального виготовлення.

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

Малиновська С.А., Хохлова Л.Н.

Національний фармацевтичний університет

Перед фахівцями фармацевтичної галузі стоять такі актуальні проблеми, як створення ефективних ліків з рослинної сировини, підвищення їх якості, раціональне використання природних ресурсів тощо.

Із проведеного аналізу літературних даних щодо фармацевтичних препаратів рослинного походження можна зробити висновок, що дані засоби успішно застосовуються при більшості захворювань шлунково-кишкового тракту. Кількість людей, що віддають перевагу прийому фітопрепаратів з кожним роком збільшується. Рослинні препарати менш алергенні, ніж синтетичні субстанції, при цьому не уступають їм у ефективності, а іноді й перевищують її.

При розробці препарату на основі рослинної сировини для лікування і профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту ми користувалися літературними даними попередніх досліджень. При цьому були враховані всі вимоги, що висуваються до твердого лікарського засобу. Проаналізувавши дані дослідження була запропонована наступна суміш діючих речовин: рослинна сировина квіток ромашки лікарської (*Chamomilla recutita*), квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), коренів алтеї лікарської (*Althaea officinalis*), листя м'яти перцевої (*Mentha piperita*).

Спираючись на літературні дані, було запропоновано створити експериментальну фармацевтичну форму у вигляді таблеток, використовуючи лікарську рослинну сировину в нативному вигляді. Лікарська рослинна сировина для кращого вивільнення діючих речовин була подрібнена до розміру частинок, який є оптимальним для досягнення належної біодоступності майбутніх таблеток.

З метою теоретичного обґрунтування складу та технології виробництва таблеток на рослинній основі були вивчені основні хімічні (наявність кристалізаційної води, розчинність, змочуваність і гігроскопічність) та фармако-технологічні властивості зразків субстанцій. Фармако-технологічному дослідженню піддавалися порошки сухої здрібноної лікарської рослинної сировини в чистому вигляді та в суміші з допоміжними речовинами, маси для таблетування й таблетки.

З усіх фармако-технологічних параметрів на процес таблетування більш за все впливає насипна маса, плинність та пресуємість субстанції. Тому у суміші діючих речовин визначали саме ці параметри. Із проведеного експерименту видно, що подрібнена і висушена рослинна сировина має дуже низьку плинність, пресуємість і значний показник насипного об'єму. Спираючись на отримані дані, були експериментальним шляхом обрані допоміжні речовини та технологія виробництва таблеток.

Для розробки складу таблеток на рослинній основі використовувалися допоміжні речовини з групи наповнювачів, розпушувальних, клейких та антифрикційних речовин, а саме: лактоза, крохмаль кукурудзяний, МКЦ, ПВП, аеросил, кальцію стеарат.

Виходячи з фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей вихідних речовин та проведених досліджень було зроблено висновок про доцільність використання методу вологого гранулювання для отримання таблеток з лікарською рослинною сировиною у складі.

ФІЗИКО-МЕХАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

Марценюк В.П., Т.А.Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського

В роботі представлені фізико-механічні моделі, що лежать в основі технологічних стадій виробництва таблеток методом вологої грануляції: подрібнення та просіювання матеріалу, змішування порошкових речовин, грануляція, сушіння гранул, регрануляція, опудрення гранул, пресування таблеток, вибраковування. Так базове вивчення подрібнення та меління розглядає фізичні властивості матеріалу, самого механізму подрібнення та його зв'язок з механізмом руйнування. Під дією сили, яка прикладається до твердого тіла і яка може бути стисненням, розтягом або зсувом, зразок деформується. Спочатку деформація або розтяг є деформацією кристалічного зразка шляхом відносного зміщенням його компонент без зміни структури. Повне відновлення слідує після зняття сили, причому така поведінка є еластичною. Матеріал перетворюється на порошок на спеціальних млинах. Найважливішим результатом цієї операції є збільшення площі поверхні для заданої ваги порошку, що впливає на дифузійні процеси. Куб з розміром ребра 0.01 м має площу поверхні $6 \cdot 10^{-4} \text{ м}^2$. Якщо ж за допомогою певного процесу ідеального подрібнення цей куб буде розбитий на куби з розміром ребра 0.001 м, то ми отримаємо тисячу частинок з площею поверхні $6 \cdot 10^{-6} \text{ м}^2$ кожна. При цьому загальна площа поверхні становитиме $6 \cdot 10^{-3} \text{ м}^2$. Отже, 10-кратне збільшення площі поверхні досягається шляхом 10-кратного зменшення розміру частинки. Таким чином можна ствердити, що площа поверхні є обернено пропорційною до розміру частинок (при умові, що форма частинки зберігається). Швидкість більшості хімічних і фізичних реакцій, що включають тверді і рідкі речовини, значною мірою залежить від площі поверхонь контакту. Вплив розміру частинок на швидкість розчинення служить прикладом іншого аспекту дифузії, який є важливий у фармакології. Найчастіше таблетки приймаються орально у вигляді твердих частинок. Тоді абсорбції, яка переважно є швидкою, повинне передувати розчинення. Інші ефекти, які не пов'язані з дифузією і мають залежність від площі поверхні, виникають при змішуванні. Якщо ми візьмемо певний зразок із суміші порошоків, малоімовірно, що він міститиме коректну пропорцію інгредієнтів. Однак, чим більша кількість частинок потрапить у зразок, тим точніше він представлятиме загальну пропорцію суміші. Отже, ми можемо збільшувати точність зразка, з якого в принципі формується таблетка, збільшуючи кількість частинок, які в ньому містяться – тобто, зменшуючи розмір частинок перемішаних компонентів. У виробництві таблеток здійснюється просіювання дуже малих частинок. При використанні спеціальних методів для запобігання забиванню та агрегуванню порошка нижня корисна межа для сита може бути на рівні 7900 отворів на метр, що відповідає інтервалу між отворами від $7.0 \cdot 10^{-5}$ до $8.0 \cdot 10^{-5}$ мікрон. Дрібні сита такого типу надзвичайно крихкі. Під час просіювання отвір повинен бути злегка завантажений так, щоб усі частинки, здатні пройти цей отвір (тобто меншого розміру), мали ймовірність це зробити. Отже, отвір повинен бути «збудженим», щоб забезпечити доступ частинок до отворів і прочищати дірки, заблоковані частинками, не здатними через нього пройти. При таких умовах швидкість просіювання є пропорційною до числа частинок з меншими розмірами на екрані. Таким чином можна встановити, що швидкість просіювання зменшується експоненційно. При аналізі суміші, яка отримується в результаті змішування порошкових речовин, вивчається варіація в композиції зразків, отриманих із суміші двох матеріалів. При цьому вводяться фізичні показники: індекс змішування, однорідність змішування. У роботі також наведено фізико-механічні моделі, що лежать в основі процесів вологої грануляції та пресування таблеток. Наведено теоретичні основи пресування, реології таблеткових мас. Вивчається фізика пресування та приклади впливу режимів пресування.

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ ГЕЛЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ

Маслій Ю.С.

Національний фармацевтичний університет

Важливою проблемою сучасної стоматології залишаються захворювання м'яких тканин та слизової оболонки ротової порожнини. За даними ВООЗ їх поширеність складає 98%.

Захворювання тканин пародонта, до яких відносять гінгівіти, пародонтити, пародонтози, пародонтоми й ідіопатичні захворювання, справляють негативний вплив на організм людини в цілому, зокрема на функцію травлення, психоемоційну сферу, сприяють зниженню реактивності до дії інфекційних та інших чинників, спричиняють його сенсibilізацію й алергізацію. Тому хвороби пародонта є не тільки загальномедичною, а й соціальною проблемою.

Лікування захворювань пародонта слід проводити комплексно, цілеспрямовано й суто індивідуально з урахуванням загального та стоматологічного стану пацієнта. У пародонтології виділяють наступні способи застосування препаратів: полоскання, ротові ванни, аплікації, інстиляції в пародонтальні кишені, лікувальні пов'язки, фізичні методи введення (ультрафонофорез, електрофорез) та ін. Однак, існуючі способи введення діючих речовин, та й самі лікарські форми, такі як мазі, пасти, розчини, обполіскувачі, аерозолі, не забезпечують необхідну ступінь проникнення їх складових у тканини пародонту, крім того швидко вимиваються слиною та зв'язуються їжею, що значно скорочує час їх фармакологічного впливу і зумовлює їх низьку терапевтичну ефективність.

Тому перспективним напрямком є розробка аплікаційних форм введення діючих речовин. При цьому важливе значення має прицільне, локалізоване введення препарату, дотримання тривалості дії і концентрації активної речовини. Цією властивістю володіють стоматологічні гелі, які довгостроково утримуються на поверхні м'яких тканин та слизової оболонки ротової порожнини, скорочуючи кратність нанесення препарату.

Маркетинговий аналіз стоматологічних лікарських засобів, що застосовують з метою профілактики та лікування захворювань пародонту, показав, що асортимент стоматологічних гелів вітчизняного виробництва комплексної дії обмежений, крім того наявні лікарські засоби не завжди можуть забезпечити необхідний терапевтичний ефект. Тому метою нашої роботи є розробка складу та технології комплексного стоматологічного препарату у вигляді гелю.

Враховуючи, що основними симптомами стоматологічних захворювань є біль, пошкодження слизової оболонки ротової порожнини, запальний процес, набряки і кровотеча, до складу комбінованого препарату для зняття больових відчуттів запропоновано ввести місцевий анестетик тримекаїн та речовину, що виявляє гемостатичну активність, – феракрил. Слід зазначити, що феракрил має властивості як допоміжної речовини – плівкоутворювача, так і діючої речовини: за механізмом дії здатний зупиняти кровотечі за рахунок утворення нерозчинного комплексу з білками крові, крім того, він проявляє знеболювальну та антисептичну дію.

Також до складу комбінованого лікарського препарату необхідно ввести речовини, які б виявляли репаративну, протизапальну та протимікробну активність.

З метою надання оптимальних реологічних показників лікарської форми, що розробляється, наступним етапом наших досліджень є вибір основи, а саме гелеутворювача, в якості якого останнім часом у вітчизняній і зарубіжній практиці широко використовується рідкозшитий сополімер акрилової кислоти - карбопол.

Все вищенаведене і є предметом наших подальших досліджень.

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ

Маслій Ю.С.

Національний фармацевтичний університет

Захворювання пародонта - одне із найпоширеніших уражень організму людини, хвороба цивілізації, що полягає у виражених деструктивних змінах, які призводять до оголення коренів зубів, їх розхитування, згодом до передчасної втрати зубів, порушення функції жування і, в кінцевому результаті, до значних змін в зубо-щелепній системі та несприятливого впливу на весь організм в цілому. Все це визначає як медичну, так і соціальну значимість даної проблеми.

Найбільш розповсюдженими захворюваннями пародонту є гінгівіт, пародонтит і власне пародонтоз, лікування яких складається з місцевої й загальної терапії. Її метою є усунення найвірогідніших патологічних чинників та місцевих подразників у ротовій порожнині, ліквідація запалення в тканинах пародонта, призупинення дистрофічного процесу в альвеолярній кістці, відновлення порушеної функції тканин пародонта, стимуляція процесу регенерації, збереження зубного ряду як єдиної функціональної динамічної системи, підвищення місцевих та загальних чинників захисту.

Застосування багатьох препаратів для лікування стоматологічних захворювань має певні складності, що пов'язано з їхнім коротким періодом дії, а тому і низькою терапевтичною ефективністю. Перспективним напрямком є розробка аплікаційних форм введення лікарських засобів з прицільним, локалізованим введенням препарату та дотриманням тривалості дії і концентрації діючої речовини.

Прикладом аплікаційного введення лікарських форм пролонгованої дії є застосування біополімерних лікарських плівок (БЛП), які дозволяють депонувати активні речовини в місці їх застосування, забезпечуючи точність дозування, стабільність, пролонговану дію та високу терапевтичну ефективність.

Маркетингові дослідження стоматологічних лікарських засобів показали, що сегмент БЛП представлено лише імпортними препаратами високої вартості, які не завжди доступні широкому колу споживачів, до того ж у багатьох випадках мають однонаправлену дію. Саме тому створення вітчизняного комплексного стоматологічного препарату у вигляді полімерних плівок є актуальною проблемою медицини та фармації сьогодення.

Першочерговим завданням нашої роботи зі створення БЛП для лікування захворювань пародонту є проведення пошуку полімерної основи – плівкової матриці, що включає різні сполучення полімерних адгезивів природного й синтетичного походження (натрію альгінат, желатин, похідні целюлози, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, поліглюкін, декстрини та ін.), розчинних у відповідному розчиннику.

Для досягнення необхідних властивостей БЛП і попередження ефекту розшарування систем полімеру в основу вводять пластифікатори (поліетиленгліколь, Макрогол 400, гліцерин та ін.).

Крім того, до складу запропонованого комбінованого лікарського препарату необхідно ввести діючі речовини, підібрані з урахуванням патогенетичних особливостей захворювань тканин пародонту, а саме запальний процес, набряки, біль, пошкодження слизової оболонки ротової порожнини, кровотеча та неприємний запах з рота, що є метою нашої подальшої роботи.

90 ЛЕТ ГОСУДАРСТВЕННОМУ ПРЕДПРИЯТИЮ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ» - ИТОГИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Маслова Н.Ф., Алмакаева Л.Г., Георгиевский В.П.

ГП «ГНЦЛС»

Во всем мире фармацевтическая промышленность относится к наиболее динамично развивающимся и прибыльным отраслям производства. В последние годы, в определенной степени, это можно отнести и к фармацевтической промышленности Украины. Весомый вклад в ее становление и развитие вносит Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения» (ГП «ГНЦЛС»), которому исполняется в 2010 году – 90 лет со дня образования.

За все время существования ГП «ГНЦЛС» не раз менялось название института, но суть деятельности оставалась прежней – разработка новых лекарственных препаратов, нормативные издания, стандартизация и контроль качества лекарственных средств.

ГП «ГНЦЛС» является уникальным научным центром; эффективность его научно-исследовательской работы в направлении разработки и исследования лекарственных средств всех готовых форм: таблетки, ампулы, капсулы, мази, кремы, гели, суппозитории, аэрозоли связана с организационной структурой, которая включает необходимые специализированные подразделения технологического, аналитического, микробиологического, фармакологического и токсикологического профиля.

ГП «ГНЦЛС» сыграл кардинальную роль в развитии фармацевтической промышленности Украины и ее переходе к работе по европейским нормам. В номенклатуре препаратов ведущих фармацевтических предприятий Украины от 25% до 55% продукции создано ГП «ГНЦЛС»; вместе с заводами Украины разработано и внедрено в производство более 500 лекарственных средств, из них 150 оригинальных. В Украине, первой среди стран СНГ, благодаря специалистам ГП «ГНЦЛС» и Фармакопейного комитета внедрены стандарты, гармонизированные с европейскими нормами, в частности, Государственная Фармакопея Украины и Руководства по надлежащей производственной практике (GMP), что позволило фармацевтической отрасли Украины первой среди других отраслей сделать шаг до интеграции в Европейский союз.

За последние 5 лет (с апреля 2005 по апрель 2010 гг.) Научным центром разработано, изучено и внедрено 35 препаратов, из них 11 оригинальных (Глутаргин, 40 % концентрат, раствор для инъекций 4 % и таблетки, Кардиоаргинин-Здоровье, раствор для инъекций и сироп (ООО ФК «Здоровье»); Триосил, таблетки (ОАО «Фитофарм»); Кальций-Бо, суспензия, Фларосукцин, суспензия (ЗАО НВЦ «Борщаговский ХФЗ»); Фитосол, паста (ОАО «Красная звезда»); Простатилен-Цинк, суппозитории (ЗАО «Лекхим-Харьков»); Пекард, таблетки, покрытые оболочкой (ОАО «Тернопольская фармацевтическая фабрика») и др.). ГП «ГНЦЛС» совместно с заводами внедрило следующие препараты для педиатрии: амброксол, сироп; парацетамол сироп; кодефемол, сироп; амоксициллин, суспензия и др., на стадии клинического изучения находится ряд новых препаратов и научный центр инициирует новые препараты для педиатрии в различных лекарственных формах.

Препараты, разработанные в Научном центре, являются конкурентоспособными и защищены охранными документами Украины и Российской Федерации. В настоящее время ГП «ГНЦЛС» самостоятельно или в соавторстве с заводами Украины владеет 251 патентом (в том числе 55 - Российской Федерации).

Препараты-генерики нового поколения, которые разработаны в Научном центре лидируют по уровню продаж, степени популярности и вытесняют импортные аналоги. Большинство из них вошло в Государственный формуляр лекарственных средств.

Кроме того, благодаря усилиям специалистов Научного центра, которые разрабатывают современные наукоемкие технологии, фармацевтический рынок Украины представлен многообразием лекарственных форм (их около 100, в том числе лекарственные формы для детей).

Специалисты ГП «ГНЦЛС» уделяют внимание не только подготовке кадров для научного центра, но и для учебных ВУЗов фармацевтического профиля и предприятий фармацевтической отрасли. При ГП «ГНЦЛС» функционирует специализированный ученый совет по защите диссертаций по специальности 15.00.03 - стандартизация и организация производства лекарственных средств. В спецсовете ГП «ГНЦЛС» защищались лучшие специалисты многих заводов химико-фармацевтических предприятий, что способствует престижу фармацевтической науки в Украине и обеспечению заводов кадрами высшей квалификации, что в совокупности повышает уровень технологических разработок лекарственных средств в Украине. За 5 лет защищено: 3 докторских диссертации, 16 кандидатских работ.

Проблемы, которые пытается решить Научный центр – это добиться участия в конкурсах с государственными программами по стандартизации и контролю качества лекарственных средств, продвижение программы по импортозамещающим препаратам инициирует программу по препаратам для педиатрии, прилагаются усилия по возрождению направления по фитохимии.

Крепнет научное сотрудничество Научного центра с заводами Российской Федерации, Белоруссии, Грузии. Научный центр за 4 года для Грузии разработал и внедрил 5 оригинальных препаратов: Лакто-С, капсулы, Синте, капсулы; Гепато-Ritz, капсулы; Сомно-Ritz, капсулы; Адено-Ritz, капсулы; для России - растворы для инъекций: Тиоктоцид, Дексаметазон, Ондансетрон, Мильгамма, Милдронат и др., для Белоруссии – растворы для инъекций: Дротаверин, Амиодарон.

Кризис, который коснулся деятельности Научного центра, усугубил его финансовое состояние, но не сломил ведущих ученых и специалистов ГП «ГНЦЛС» в области фармации, которые продолжают работать на благо фармацевтической науки и отрасли.

Развивая на протяжении 90 лет стратегические направления своей деятельности, на современном этапе ГП «ГНЦЛС» продолжает оставаться уникальным, единственным в Украине центром фундаментальной и прикладной фармацевтической науки, способным осуществлять комплексные исследования по созданию препаратов, начиная от разработки субстанций и заканчивая внедрением в производство всех видов лекарственных форм, включая оформление всей необходимой нормативной документации для регистрации препаратов в Украине.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГЛИГИСЦИН

Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М.

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

В связи с ухудшением экологического положения, особенно с критическим положением Аральского моря, за последние годы наблюдается увеличение заболеваний печени и по этим причинам резко повысилась потребность в гепатопротекторных лекарственных препаратах. Глигисцин - координационное соединение цинка, гистидина и глицирризиновой кислоты, который был синтезирован в «Научном центре стандартизации лекарственных средств» при Ташкентском фармацевтическом институте, который обладает гепатопротекторным действием. Целью данной работы является разработка технология таблеток из оригинального лекарственного вещества «Глигисцин». Для научно обоснованного выбора состава таблеток «Глигисцин» были изучены технологические показатели субстанции глигисцин, на основе которых были подобраны разрыхляющие, связывающие и скользящие вещества. Для обеспечения прочности таблеток были использованы ряд связывающих веществ (вода, 96 % спирт, 1%, 3%, 5% растворы метилцеллюлозы (МЦ), 2%, 5%, 10% растворы крахмального клейстера, 10%, 20% растворы ПВП) и в качестве связывающего вещества был выбран 5% крахмальный клейстер. В дальнейшем нами проведены эксперименты не только по выбору вида, но и по снижению количества скользящих веществ от нормы. Для чего были получены модельные таблетки глигисцина с $d=11\text{мм}$ и со средней массой 0,5г на таблеточной машине РТМ-12 с добавлением 1% и 0,5%, со следующими скользящими веществами: стеариновая кислота, кальция стеарат, магния стеарат и тальк. Таблетки глигисцина с содержанием 1% стеарата кальция по внешнему виду, стабильной средней массе, по ритмичности работы таблеточной машины, а также без следов прилипания к пресс-формам удовлетворяли требования ГФ-ХІ издания. Для обеспечения распадаемости таблеток необходимо было подобрать вид и количество разрыхляющих веществ, а это требует проведения ряд исследований. При определении распадаемости таблеток официальным методом не возможно проследить за ходом распадаемости таблеток. Нами впервые предложена методика определения распадаемости таблеток на оптически-поляризационной установке, которая даёт возможность вести наблюдение за полным процессом распадаемости. Для проведения опытов готовили модельные таблетки с содержанием различных разрыхляющих веществ: Н-КМЦ, Na-КМЦ, бентонит и крахмал. Распадаемость таблеток контролировали визуально методами двулучепреломления и поляризационной ультрамикроскопии, а также фотографировали изменение оптических картин при помощи цифрового фотоаппарата «А457». За изменением электропроводимости, имеющей место в результате диссоциации ионов при распадаемости таблеток, следили с помощью миллиамперметра. При этом через электрическую цепь пропускали 50 V постоянного тока. Таблетки с крахмалом распались моментально по сравнению с таблетками, имеющими остальные разрыхляющие. Поэтому дальнейшие исследования проводили с таблетками глигисцина, содержащими крахмал. Установлено, что таблеточная масса должна гранулироваться через сито с диаметром отверстий 1-2 мм. При этом размеры гранул -0,310 мм должны составлять не менее 50%. Оценка качества полученных таблеток глигисцина был проведен в соответствии с требованиями ГФ ХІ издания. По полученным данным таблетки глигисцин отвечали предъявляемым требованиям. На таблетки глигисцин оформлены соответствующие нормативные документы, которые представлены в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на клинические испытания.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПО ВИБОРУ ОСНОВИ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТОМ

Міщенко І.О., Яковенко В.К., Доровський О.В.
Національний фармацевтичний університет

Лікування хворих з патологією опорно-рухового апарату (суглобів, хребта, навколо-суглобових м'яких тканин) представляє велику складність, оскільки больовий синдром, наявний при всіх цих захворюваннях, має різноманітну етіологію і патогенез. Саме тому поєднання у складі одного препарату протизапальної, анальгетичної дії нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) і модифікуючої дії хондропротекторів є одним з шляхів удосконалення фармакотерапії хворих остеоартрозом та остеохондрозом.

Застосування лікарського засобу у вигляді мазей, кремів і гелів дозволяє впливати безпосередньо на осередок ураження та значно зменшити негативний вплив (побічну дію) НПЗЗ на інші органи і тканини. Ефективність локальної терапії залежить від здатності лікарського засобу долати шкіряний бар'єр. На цей процес впливають різні фактори, основними серед яких є хімічна природа і розчинність діючих речовин та властивості основи.

До складу розробленого нами м'якого лікарського засобу для лікування дегенеративних захворювань суглобів та хребта входять глюкозамін, хондроїтин, протизапальні засоби синтетичного і природного походження. Всі діючі речовини широко використовуються в лікарських засобах для місцевого застосування. Більшість мазей з хондроїтину сульфатом, що присутні на ринку України виготовлені на вазелін-ланоліновій основі, але враховуючи фізико-хімічні властивості солей хондроїтину та глюкозаміну, використання гідрофільних основ є більш доцільним. Гелі, як лікарська форма, більш гігієнічні та зручні для застосування, а лікарські засоби в їх складі легше і швидше проникають через шкіру. Дослідження останніх років та тенденції на фармацевтичному ринку хондропротекторів свідчать про перспективність застосування гелів.

В якості основ ми застосовували різні марки карбополу, гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), комбіновані гелеутворювачі RapiThix та Sepineo. RapiThix та Sepineo - сучасні допоміжні речовини, які широко використовуються в виробництві косметичних засобів і активно впроваджуються в технологію фармацевтичних препаратів. Ці речовини є комбінаціями попередньо нейтралізованого полімеру з емульгатором та емолієнтом і утворюють гель при додаванні води. Використання RapiThix та Sepineo дозволяє отримувати гелі в широкому інтервалі рН, вводити велику кількість неводних розчинників та ліпофільних речовин, покращувати споживчі характеристики гелю або крему, а також значно скоротити час технологічного процесу. При приготуванні гелю з хондроїтин сульфатом та глюкозаміном концентрації RapiThix А-60 та Sepineo Р 600, потрібні для утворення стабільної системи, перевищували робочі в 2-4 рази, що робить їх застосування економічно недоцільним. Також при подальшому зберіганні дослідних зразків спостерігалось розшарування емульсії.

Гель карбополу, який утворювався після нейтралізації трометамолом, при введенні розчину діючих речовин втрачав свою структуру. Спроби підвищити в'язкість системи за рахунок збільшення концентрації карбополу не мали успіху. Доведено, що зміна рН гелю в інтервалі 6,5-11,5 не має практичного впливу на стабільність системи. При приготуванні гелю з ГПМЦ, незалежно від концентрації гелеутворювача, відбувалось його розрідження після введення розчину діючих речовин. Вирішити проблему дозволило введення до складу основи декілька емульгаторів та зміна технології. Були отримані стабільні крем-гелі на основі карбополу та ГПМЦ.

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ РЕЦЕПТУР ОРАЛЬНОДЕЗИНТЕГРИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК

Могилюк В.В.

Фармацевтическая корпорация «Артериум»

В мире возрастает интерес к различным системам доставки, в т. ч. к лекарственной форме (ЛФ) оральнодезинтегрируемые таблетки (ОДТ). Освоение технологических подходов к производству ОДТ отечественными предприятиями отстает от мировых тенденций. Данная ЛФ используется как система доставки, которая позволяет некоторым активным фармацевтическим ингредиентам (АФИ) частично всасываться тканями ротовой и фарингеальной полостей, позволяет принимать лекарственное средство (ЛС) не запивая водой, облегчает проглатывание, и повышает комплаенс приема ЛС. Абсорбция АФИ в выше указанных полостях позволяет изменить C_{max} и T_{max} за счет того, что часть дозы попадает в системный кровоток минуя последующие отделы ЖКТ (нежелательное ферментативное и рН воздействие) и эффект первого прохождения через печень. Исходя из выше изложенного, интерес мировой фармацевтической общественности к ОДТ видится закономерным.

К основным целевым характеристикам данной ЛФ относятся: быстрая дезинтеграция в ротовой полости (30-180 секунд), только за счет слюны пациента; приятный вкус и другие органолептические характеристики; высокая механическая прочность. Данные целевые характеристики ЛФ в комплексе с физико-химическими свойствами АФИ и целевыми фармакокинетическими характеристиками разрабатываемого ЛС накладывают перечень ограничений, который должен быть учтен во время разработки рецептуры ОДТ.

Первые технологии производства ОДТ основаны на использовании метода высушивания посредством лиофилизации. Использование данного метода позволяет растворить все ингредиенты в подходящем растворителе, разлить по формам, определяющим геометрию будущей таблетки и высушить раствор. Такой подход позволяет равномерно распределить все ингредиенты по всему объему. Вариабельность дозы АФИ в этом случае зависит от полноты растворения ингредиентов и точности дозирования жидкости в форму. Растворенные вещества после лиофильной сушки приобретают пористую структуру с развитой поверхностью площадью, что при приеме ЛС дает возможность ЛФ быстро абсорбировать слюну, дезинтегрировать и высвободить АФИ. При всех достоинствах данного подхода, он широко не применяется, так как: полученная ЛФ обладает слабой механической прочностью, что усложняет последующие стадии, в т. ч. упаковку; с увеличением дозировки АФИ применимость данного подхода уменьшается; в аппаратурном исполнении данный метод не типичен для таблеточного производства.

Из опыта производства традиционных таблеток с немедленным высвобождением АФИ известно, что наиболее приемлемым для производства является метод прямого прессования, который в сравнении с методом влажной грануляции или сухой грануляции (компактирования), как правило, предполагает меньшее количество технологических стадий и критических параметров, которые могут оказать влияние на фармако-технологические характеристики ЛС. Сопоставление недостатков рецептур ОДТ с использованием метода лиофилизации с преимуществами метода прямого прессования привело к формированию новых технологических подходов. Использование метода прямого прессования рецептур ОДТ стало возможным благодаря расширяющемуся перечню доступных марок вспомогательных веществ (таких функциональных категорий как: наполнители, дезинтегранты, лубриканты, корригенты вкуса) с подходящими технологическими характеристиками. На сегодняшний

день на мировом рынке фармацевтических вспомогательных веществ появился перечень специальных наполнителей, которые представляют собой специально разработанные физические смеси вспомогательных веществ различных функциональных категорий, полученных различными технологическими методами (распылительная сушка, влажная грануляция, кристаллизация).

Помимо механической прочности и быстрой дезинтеграции ОДТ должны обладать приемлемыми вкусовыми и другими органолептическими характеристиками. Для достижения приемлемых органолептических характеристик (с использованием метода прямого прессования), к ингредиентам ОДТ предъявляются дополнительные требования, ограничивающие максимальный размер частиц и фракционный состав. Маскировка неприятного вкуса АФИ, как правило, достигается за счет рН-корректоров, корригентов вкуса (подстатителей, ароматизаторов, эссенций), инкапсуляции/микроинкапсуляции АФИ, образования комплексов (например, с ионообменными смолами, циклодекстринами).

Рассматривая использование метода прямого прессования для разработки рецептур ОДТ необходимо обратить внимание на однородность дозирования, как АФИ (это касается ЛС с низким содержанием АФИ), так и вспомогательных веществ, которые используются в рецептуре в низких концентрациях: рН-корректоров (например, слабые кислоты, обеспечивающие коррекцию рН среды высвобождения АФИ), корригентов вкуса. Во время разработки рецептуры необходимо учитывать целевой фармакокинетический профиль ЛС. Если АФИ ОДТ должен абсорбироваться тканями ротовой и фарингеальной полостей, то помимо метода маскировки вкуса и скорости дезинтеграции таблетки, которые можно смоделировать *in vitro*, на фармакокинетический профиль ЛС может оказать влияние размер и объем таблетки, что связано с рефлекторным сглатыванием пациентом.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ИММУНОПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Мохамед Мофтах Елаати, Филимонова Н.И.
Национальный фармацевтический университет

Несмотря на достижения современной медицины все также остается актуальным вопрос об инфекционной патологии, которая занимает одно из ведущих мест в мировой статистике по показателям смертности. Снижение инфекционной заболеваемости возможно только путем формирования популяции высокоиммунных лиц. Эффективность данного метода доказана полным искоренением натуральной оспы и эндемического паралитического полиомиелита в рамках крупного региона. Невзирая на номенклатуру современных иммунопрофилактических препаратов, остается не решенной специфическая профилактика при ряде инфекционных заболеваний, в том числе вызванных гноеродными микроорганизмами.

Использование бактериофагов в качестве основы для создания профилактических препаратов, не оказывающих побочного действия на макроорганизм, является перспективным направлением. Одной из основных задач создания живых вакцин является аттенуация вирулентных свойств выбранного штамма. С этой точки зрения особое внимание заслуживают аттенуирующие аспекты мутагенного потенциала УФ-облучения. Установлены компенсаторные механизмы исходной резистентности бактерий-мишеней к деструктивному действию УФ-облучения. Доказано, что в противостояние повреждающему действию определенных режимов УФ-облучения бактерии-мишени проявляют на основе мутагенного ответа способность частично или полноценно восстанавливать поврежденные структуры ДНК с приданием атипичных биологических свойств УФ-мутанту. В плане вирусологической интерпретации следует предполагать, что при определенных режимах УФ-облучения вирулентные бактериофаги способны также трансформироваться в умеренные профаги.

В качестве микробиологической модели использована биомасса референтной культуры золотистого стафилококка и разработка умеренного профага на модели исходного вирулентного стафилококкового бактериофага. При методическом исполнении эксперимента в качестве искусственного источника УФ-облучения вирулентных бактериофагов использован промышленный образец бактерицидной лампы БУВ-30, общей мощностью 2,94 БАКТ. Эффекты фаговой инфицированности осуществлены методом контактного совмещения биомассы облученных бактериофагов и чувствительных бактерий-мишеней. При константных значениях мощности источника в основу разрабатываемого режима облучения положена вариативность экспозиционного воздействия в интервале 20-15 секунд. Установлено, что в режиме 20-5 секунд эффект УФ-облучения сопровождался 100%-ным вирулицидным действием, что подтверждалось отсутствием фагозависимых изменений в характеристике бактерий-мишеней и отрицательных значений агглютинационных тестов.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что испытанные коммерческие бактериофаги в действующих инфекционных концентрациях способны к 100% лизису чувствительных бактерий-мишеней. В свою очередь, лизированные вирулентными бактериофагами детриты бактерий-мишеней биотехнологически перспективны для последующей разработки оригинальных химических вакцин на основе направленного бактериохимического использования фаголизатов.

ОБГРУНТУВАННЯ ТИПУ І КОНЦЕНТРАЦІЇ КОНСЕРВАНТУ В МАЗІ «ЕСТАН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Мощиц В.Ф., Дмитрієвський Д.І.
Національний фармацевтичний університет

На сьогодні лікування проктологічних захворювань є однією з найбільш актуальних та соціально-значимих проблем, що пов'язано зі значною поширеністю даних патологій серед різних верств населення. За даними ВООЗ запальні захворювання товстого кишечника та аноректальної області складають від 80 до 150 випадків на 100 тисяч населення і становлять від 50 до 70 % від усіх захворювань кишечника.

За даними літератури, до найбільш розповсюджених захворювань прямої кишки та товстого кишечника відносять: геморой, питома вага якого серед усіх проктологічних патологій становить 42%, проктити - 34%, коліти - 23%, анальні тріщини -11-15%.

Для проктологічних захворювань характерний «набір» цілої низки симптомів (біль, кровотеча, спазм, пошкодження слизової оболонки прямої кишки, запалення, інфікування патологічними мікроорганізмами, ламкість судин, підвищення локальної температури, порушення гемостазу та ін.), тому процес їх лікування потребує комплексного підходу, а саме використання лікарських засобів, які містять комбінацію активних речовин з різними фармакологічними ефектами, що забезпечують дію на основні ланки патологічного процесу і прискорюють процес одужання хворого.

Поряд з використанням у терапії проктологічних захворювань лікарських препаратів з речовинами хімічної природи, в останні роки спостерігається підвищений інтерес до використання у їх складі біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження. Лікарські препарати, що містять біологічно активні речовини, одержані з рослинної сировини, характеризуються широким спектром дії, менш шкідливі і при їх застосуванні рідше відмічається прояви алергічних реакцій.

Враховуючи дані обставини, нами розроблена нова високоефективна комбінована мазь на гідрофільній основі з модифікованими осмотичними властивостями у складі якої в якості активних речовин використані екстракти кори дуба та гіркокаштану кінського у поєднанні з місцевим анестетиком (лідокаїна гідрохлорид), завдяки чому дана мазь володіє місцевоанестезувальною, протизапальною, кровоспинною та репаративною дією. Для обмеження мікробної забрудненості запропонованої мазі в процесі її виготовлення та тривалого зберігання нами до її складу був уведений консервант. Досліджені наступні речовини: метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол), їх суміші у різних співвідношеннях, кислота сорбінова і бензойна та їх солі, спирт бензиловий. В результаті досліджень були обрані ніпагін та комбінація ніпагіну з ніпазолом у співвідношенні 3:1. З врахуванням особливостей технології (недостатня розчинність ніпазолу в основі), як консервант обрано ніпагін. Обґрунтування його концентрації здійснювали згідно з тестом Державної фармакопеї України (ДФУ) «Ефективність антимікробних консервантів». В результаті дослідження встановлено, що мазь яка містить 0,15% ніпагіна відповідає за ефективністю критерію А ДФУ.

Таким чином, в результаті проведених експериментальних досліджень було обґрунтовано тип та концентрацію консерванту в мазі «Естан»: ніпагін у кількості 0,15 %.

НЕКОТОРЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОИЗВОДСТВА СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Никитюк В.Г., Шакина Т.Н.

Научно-консультационный центр «VadeMecum»

В соответствии с действующими (обновленными) редакциями правил GMP EU и PIC/S производство стерильных лекарственных средств в асептических условиях должно осуществляться при постоянном (on-line) мониторинге частиц в зонах класса чистоты А (действует с марта 2009 г.) в течение всего критического процесса производства. Аналогичный подход рекомендован и в отношении зон класса чистоты В. При этом, частота и объем отбираемых проб должны обеспечить выявление любых вмешательств, случайных (непредвиденных) ситуаций и повреждений системы, обеспечивающей надлежащий класс чистоты. Аналогичные требования раньше были приняты и FDA USA (Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing –cGMP; сентябрь 2004 г.).

Во всех указанных стандартах GMP делается оговорка относительно возможных затруднений при проведении такого контроля из-за повышения «запыленности» контролируемой среды самим продуктом (частицы или капли). Однако это не исключает необходимости проведения мониторинга частиц on-line. Поэтому следует не пытаться искать объяснения и обоснования не проводить такой мониторинг (что само по себе неприемлемо), а правильно определиться с методологией проведения такого контроля частиц во время критического процесса. Основная цель – продемонстрировать обеспечение условия асептического производства на всех этапах технологического процесса, на которых существует потенциальный риск контаминации и получения стерильных единиц готового лекарственного средств.

С этой целью следует корректно сформулировать задачи такого анализа и испытаний. Для регламентации методики должно быть установлено, как минимум, следующее: какой должен быть размер пробы воздуха, какие приборы следует использовать, сколько точек для постоянного мониторинга следует выбирать и где они должны быть расположены?

Объем пробы отбираемого воздуха при проведении мониторинга частиц во время процесса может отличаться (быть меньше) от размеров проб, регламентированных для валидации (квалификации) при установлении классов чистоты. В то же время, объем отбираемых проб должен обеспечить репрезентативность результатов контроля. Следовательно, он зависит от класса чистоты зоны, которая подлежит мониторингу и характеристик (возможностей) применяемых приборов.

Необходимо учитывать, что одной из отличительных характеристик приборов, предлагаемых сегодня для проведения контроля частиц (счетчики аэрозольных частиц), это их производительность (по объему отбираемых проб воздуха в единицу времени – фут³/мин). Учитывая, что частота отбора проб должна отражать риски в стерильном производстве, следует выбирать приборы с наиболее высокой производительностью, а значит и частотой возможного контроля. Однако, широко используемые для квалификационных испытаний ручные и портативные переносные счетчики частиц при их использовании для непрерывного мониторинга, сами несут в себе определенные риски: лишние движения в чистом помещении при перемещении прибора, дополнительные вмешательства во время процесса в производственной зоне при установке пробоотборника, присутствия дополнительного персонала. Еще один аспект, на который следует обратить внимание – это длина пробоотборных трубок, которая, в соответствии с требованиями GMP, должна быть как можно более короткой. Современный подход, который применяется сегодня практически повсеместно – полностью авто-

матризованный непрерывный мониторинг аэрозольных частиц с помощью датчиков, которые устанавливаются в точках контроля и соединены с компьютерной системой управления. Более того, производители современного оборудования для производства стерильной продукции предлагают оснащение оборудования такими датчиками сразу при его комплектации.

Количество и расположение точек для мониторинга должно основываться на проведенной оценке риска с использованием данных квалификационных испытаний. Однозначно, что должны учитываться все критические зоны (в частности, зона накопления контейнеров первичной упаковки после стерилизации, зона наполнения, зона укупорки и др.).

При выборе мест размещения точек необходимо обращать внимание на возможные мешающие факторы, например: конструкция оборудования, влияние персонала, проводящего процессы и др. Если в результате оценки выбрана критическая точка отбора, которая может мешать процессу или работе оператора, ее следует исключить и использовать следующую по критичности точку. Места расположения точек контроля: в зоне класса чистоты А – обязательно, в зоне класса чистоты В – рекомендуется. Для зон класса чистоты С и D проведение мониторинга частиц следует осуществлять на основании системы управления рисками для качества (QRM), то есть, такой мониторинг для этих зон (а также и для зоны В) может быть исключен, если обосновано отсутствие необходимости такого контроля.

Следует учитывать, что мониторинг может быть признан несоответствующим, если точки контроля расположены далеко от места ведения технологических процессов. Так, требования GMP к стерильному производству, принятые в США, определяют расстояние расположения точек контроля – в пределах 1 фута (около 30 см) от линии наполнения. В то же время, слишком близкое расположение точек контроля к месту наполнения может оказаться проблематичным из-за возможного попадания в окружающую среду производственной зоны частиц или капель самого продукта.

В нормативных документах делается также акцент на важность контроля части размером $\geq 5,0$ мкм, как инструмент своевременного выявления несоответствия. Однако в местах возможного «пыления» продукта более показательной характеристикой зоны могут быть частицы размером 0,5 мкм.

Идеальной была бы ситуация, позволяющая идентифицировать контролируемые частицы, но это не реально. Поэтому важным элементом выбора точек контроля, по нашему мнению, может стать трехмерная «карта» производственных зон, подлежащих мониторингу (размерность – в зависимости от размера зон и их конструкции: например, сетка 3x3 на горизонтальном уровне и 3 уровня по вертикали). При этом оценка должна быть осуществлена как для функционирующего состояния (operational), так и для оснащенного (at-rest). Для исключения получения нерепрезентативных результатов мониторинга из-за частиц или капель продукта при проведении валидационных испытаний важно установить их возможную область распространения. Результаты позволят обосновать расположение точек мониторинга, их удаленность от непосредственного места ведения процесса (линии наполнения), а также установить их количество.

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМ-ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Нікітіна М.В., Баранова І.І., Мартинюк Т.В.

Національний фармацевтичний університет

Метою нашої роботи була розробка сучасного високоефективного засобу м'якої форми випуску для зовнішнього лікування вугрової хвороби (ВХ) легкої та середнього ступеню тяжкості з триклозаном. Триклозан має високу проникаючу здатність та широкий спектр дії проти мікроорганізмів, які викликають дане захворювання. Найбільш оптимальними при створенні препарату для лікування ВХ є легкі основи, які є більш комфортними у використанні. До таких основ відносяться гелі, емульсії типу о/в, зокрема креми-гелі.

За допомогою фармако-технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень нами було розроблено склад крем-гелю (масло вазелінове, моностеарат гліцерину (МСГ), стеарат ПЕГ-400, триклозан, гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ), гліцерин, молочна кислота, вода очищена). Даний препарат стабільний при кислому значенні рН (4,0-4,5) протягом передбачуваного строку зберігання (2 роки) та має добрі споживчі характеристики. Одним з найважливіших факторів, що впливає на якість та стабільність емульсій, є технологія виробництва препарату. На підставі термогравіметричного аналізу та структурно-механічних досліджень обґрунтована оптимальна температура введення усіх компонентів розробленого крем-гелю з триклозаном. Була розроблена технологічна схема виробництва крем-гелю, яка включає такі стадії. «Відважування компонентів крему-гелю». «Приготування олійної фази»: (плавитель прогривають пуском у оболонку гарячої води (70оС). Послідовно завантажують у плавитель відважену сировину (вазелінове масло, стеарат ПЕГ 400, МСГ, триклозан), вмикають мішалку плавителя зі швидкістю 1500 об/хв і перемішують до повного змішування компонентів. «Емульгування, охолодження емульсії». Приготовлену олійну фазу за допомогою вакууму передають з плавителя крізь фільтр у реактор-гомогенізатор. У реакторі-гомогенізаторі вмикають якірну мішалку зі швидкістю 1500 об/хв і в оболонку подають гарячу воду для підтримки температури маси 70оС. У реакторі-гомогенізаторі, в якому знаходиться олійна фаза вмикають лопаткову мішалку зі швидкістю 38 об/хв і турбінну мішалку зі швидкістю 15000 об/хв та за допомогою вакууму подають воду очищену, отриману масу гомогенізують. Після введення води до реактора-гомогенізатора припиняють подачу гарячої води в оболонку апарата та охолоджують емульсійну масу до температури 40оС. «Отримання гелю» проводиться за рахунок відвантаження необхідної кількості суміші ГЕЦ з гліцерином у реактор-гомогенізатор, змішування з відваженою водою очищеною та перемішуванні рамною мішалкою протягом 30±5 хв. з одночасним вакуумуванням для уникнення процесу аерації зі швидкістю 38 об/хв до створення гелю.

«Введення молочної кислоти та гомогенізація крем-гелю». Отриманий гель передають до реактора-гомогенізатора з емульсією та проводять регуляцію рН (до складу маси вводять відважену молочну кислоту з метою зниження рН до 4,-4,5).

Перемішування крем-гелю здійснюють до температури маси 18-23єС. Гомогенізація крем-гелю (гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою на протязі 15 хв. з одночасним вакуумуванням для уникнення процесу аерації у крем-гелі).

«Фасування крем-гелю» в туби (крем-гель перекачують у бункер тубонаповнювального автомату та фасують по 50,0 г у туби з лаковим покриттям з бушоном. Контролюють точність дозування, продуктивність автомату і правильність відбитку на тубі (номер серії і термін придатності). «Пакування туб в пачки» (туби з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування туб в пачки). «Пакування пачок в коробки».

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ ГІПЕРПІГМЕНТАЦІЇ В УМОВАХ КОСМЕТИЧНОГО ЗАКЛАДУ

Обіщенко А.А., Пересадько І.Г.

Національний фармацевтичний університет

Гіперпігментація (ГП) – надлишкове, часто нерівномірне накопичення пігменту меланіну в шарах шкіри, що призводить до утворення плям, темніших за нормальний колір тіла. Найчастіше ГП з’являється на обличчі (95%), кисті рук (37%), у зоні декольте (10%). ГП є косметичним недоліком, що порушує естетичний вигляд шкіри. Нерідко ГП стає соціально-психологічною проблемою для людини, оскільки помітні косметичні недоліки приваблюють надмірну увагу оточуючих, що підсилює особисте ставлення людини до своєї проблеми. У зв’язку з чим, вирішення проблеми ГП - актуальна задача, яка вимагає наукового підходу й уваги зі сторони компетентних спеціалістів.

Причини ГП різноманітні. Найбільш поширеними етіологічними факторами є віковий і генетичний, УФ-випромінювання. Цитокіни, що виробляються клітинами шкіри в місцях запалення, оксид азоту (NO), який продукують активізовані макрофаги, нейропептиди - все це стимулює меланогенез. Крім цього ГП може виникнути при порушенні функцій ендокринних залоз (щитоподібної, надниркових), вагітності, захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів, порушенні вітамінного балансу в організмі (аскорбінова кислота), тривалої інтоксикації при затяжних інфекційних процесах, порушеннях обміну речовин (подагра, порфірія), через застосування деяких фотосенсибілізуючих лікарських препаратів, в місцях регресу шкірних уражень (екзема, нейродерміти, опіки), т.п. Також гіперпігментовані ділянки можуть з’явитися як наслідок невдалих косметичних маніпуляцій, а саме середніх та глибоких пілінгів, підшкірних ін’єкцій, хірургічних маніпуляцій, тощо. Сучасний підхід до корекції ГП має бути комплексним та включати медичну консультацію (дерматолог, терапевт, ендокринолог, ін.), системну корекцію (наприклад, застосування антиоксидантів, особливо вітаміну Е, що виступає інгібітором тирозингідроксилази), засоби домашнього догляду (до складу входять відшелушуючі компоненти: саліцилова кислота, АНА, ретиноїди, ін., та відбілюючі речовини: алоезин, фітінова кислота, аскорбіл-2-фосфат магнію, т.д.).

В умовах косметичних закладів програми корекції ГП мають будуватися на чотирьох основних принципах: відлущування рогового шару й видалення меланіну, що утворився; локальне пригнічення меланогенезу; профілактика синтезу пігменту в клітинах епідермісу; захист від факторів, що стимулюють продукцію меланіну.

За цими принципами на сьогодні розроблені різноманітні мануальні методи (хімічні пілінги, кріомасаж, відбілюючі програми. Проте найпомітніші результати досягаються завдяки апаратним методикам (УЗ-пілінг, іоно-, ультрафонофорез з використанням професійних косметичних препаратів, мікрофонофорез, мікрофонофорез з використанням професійних косметичних препаратів, мікрофонофорез, мікрофонофорез з використанням професійних косметичних препаратів, мікрофонофорез з використанням професійних косметичних препаратів), ін’єкційним методам (мезотерапія), дерматохірургічним маніпуляціям (мікродермабразія, стандартна дермабразія, лазерне шліфування, фототерапія високоенергетичними не лазерними джерелами світла IPL, LHE). Наприклад, такі процедури, як іоно- та ультрафонофорез підвищують рівень проникності шкіри, завдяки чому активні речовини досягають глибоких шарів. За допомогою лазерного випромінювання можна досягти руйнування надлишкових зерен меланіну обмежених ділянок шкіри. На практиці використовують ербієві, гелій-неонові, рубінові та олександритові лазерні установки.

СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВИХ ПРОЦЕСІВ

Оліфірова Т.Ф., Давтян Л.Л.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Однією з важливих задач сучасної фармацевтичної технології є розробка нових високоєфективних і безпечних препаратів.

Однак не менш важливим є і удосконалення вже відомих лікарських засобів, у тому числі антимікробних препаратів місцевого застосування. Представлені на фармацевтичному ринку препарати цієї групи у багатьох випадках виявляють недостатній терапевтичний ефект. Однією з причин цього є однонаправленість їх дії.

Високі темпи еволюції ранової мікрофлори та поява антибіотико-резистентних штамів також зумовлюють низьку ефективність лікування. В деяких випадках антибіотикотерапія супроводжується алергічними реакціями. Тому при лікуванні ран останнім часом перевага надається антисептикам, які мають широкий спектр антибактеріальної дії, ефективні до деяких антибіотикорезистентних штамів, а також мають низьку собівартість виробництва.

Однією з таких субстанцій є стрептоцид, який широко застосовується у хірургічній практиці у вигляді мазей та емульсій. Однак, зазначені лікарські форми стрептоциду не відповідають сучасним медико-біологічним вимогам антимікробної терапії, оскільки знижується його ефективність. Одним із сучасних методів підвищення ефективності антимікробної терапії є поєднання стрептоциду з антимікробними препаратами інших груп та з ранозагоюючими засобами на полімерних носіях або емульсійних основах. Такі лікарські засоби мають ряд переваг перед традиційними. Завдяки пролонгованому ефекту вони дозволяють тривалий час підтримувати терапевтичну концентрацію на рановій поверхні, що зменшує можливість виникнення резистентності.

Таким чином, є актуальним створення пролонгованих лікарських форм комплексної дії, які попереджують вторинне інфікування рани та стимулюють процес її загоєння.

Тому метою нашого дослідження стала розробка складу і технології полімерних лікарських форм з пролонговою антимікробною активністю, що виявляє м'яку осмотичну дію на рану.

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ФІТОЕКСТРАКТІВ

Онишків О.І., Денис А.І., Коваль В.М., Мельник О.А., Зворська О.З, Грошовий Т.А.
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я Горбачевського

Серед інноваційних лікарських засобів протягом останніх років на світовому фармацевтичному ринку особливе місце займають препарати, які створені на основі екстрактів лікарських рослин. Фармацевтична галузь України в цьому відношенні має добру матеріальну базу для створення та випуску нових високоефективних вітчизняних фітопрепаратів.

При розробці технології таблеток, які містять гігроскопічні рослинні екстракти основну роль відіграє правильний підбір допоміжних речовин, а також проведення технологічних операцій, спрямованих на зниження вологосорбційних властивостей таблеток. Метою наших досліджень було вибір допоміжних речовин для розробки оптимального складу і технології таблеток на основі фітоекстрактів насіння соняшника, листя тополі, кори осики, коренів та кореневищ ехінацеї, плодів чорниці тощо.

На основі дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей досліджуваних фітоекстрактів, було встановлено, що вони і не мають властивостей, які б забезпечували їх безпосереднє пресування. Екстракти мають підвищений вологовміст, характеризуються низькою плинністю внаслідок утворення адсорбційних шарів на частинках, завдяки використанню методу пресування з попереднім гранулюванням можливо усунути ці негативні явища. Екцепієнти для гігроскопічних препаратів повинні володіти доброю здатністю до спресовування, малою гігроскопічністю, стійкістю при зберіганні та ін. Нами були проведені дослідження щодо вибору допоміжних речовин з різними технологічними властивостями. Загалом вивчено близько 30 допоміжних речовин, більшість з яких у вітчизняній фармацевтичній технології ще не використовувалась. Серед вивчених нових допоміжних речовин: неуселін, неуселін US2, нові зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ 112, МКЦ 12, МКЦ 103, МКЦ 104, МКЦ 200, МКЦ 250, МКЦ 500), Просолв 50, Просолв 90, Лудіпрес, лудіфлаш, компрі-цукор, похідні полівінілпіролідону (колікоат ІР, колідон 90, колідон СЛ та ін.). В результаті досліджень були відібрані екцепієнти для вологочутливих фітоекстрактів для зменшення їх гігроскопічності, досягнуті необхідні механічні характеристики таблеток (міцність до роздавлювання, стійкість до стирання) та час їх розпадання.

З метою вибору науково обґрунтованого складу і оптимального режиму пресування, а також зменшення похибки експерименту використовували різні методи математичного планування. Отримані математичні моделі встановлюють взаємозв'язок між природою допоміжних речовин, їх кількістю в складі таблеток та фармако-технологічними властивостями таблеток.

МАЙБУТНЄ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ І ВИРОБНИЦТВО ОРИГІНАЛЬНИХ УКРАЇНСЬКИХ ЛІКІВ

Петрух Л.І., Коваленко М.М., Михалик О.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

В Україні виготовляють здебільшого готові лікарські форми і переважно з субстанцій іноземного походження. Не виняток також препарати протитуберкульозної дії. Відомі ізонікотиноїлгідрозони (Ізоніазид, Фтивазид, Салюзид, Метазид) з часу їх створення у 50-их роках ХХ ст., що використовуються для лікування різних форм туберкульозу. Досі Ізоніазид вважають найефективнішим протитуберкульозним препаратом, хоча під час широкого клінічного вживання виявлені і описані його значні побічні ефекти. З кожним роком спостерігається збільшення випадків стійкості мікобактерій туберкульозу до відомих препаратів і прояви їх побічної дії.

Актуальним є впровадження нових засобів захисту організму від туберкульозної інфекції. Новий клас перспективних препаратів протимікробної, зокрема, протитуберкульозної і антихламідійної дії – це флуорени. Флуореніліденгідрозиди, що вперше синтезовані проф. Л.І.Петрух, є новими потенційними субстанціями, які можна впроваджувати у виробництво. Доклінічні дослідження речовин проведені у наукових лабораторіях (ЛНМУ ім. Данила Галицького, Львівському НДІ епідеміології і мікробіології, Ростовському на Доні медичному інституті, Санкт-Петербурзькому НДІ фтизіопульмонології МОЗ і медичної промисловості РФ). Вперше синтезовані флуорени виявляли в дослідях *in vitro* та *in vivo* різносторонні біологічні і фармакологічні ефекти, які значно перевищували активність референт-препаратів, вибраних за еталони порівняння. Серед них 12 нових сполук з бактеріостатичною дією на *Myc. tuberculosis hominis H₃₇Rv*, що перевершує дію Ізоніазиду.

Завдяки широкій науковій співпраці і ґрунтовним дослідженням отримані результати, які засвідчили, що нові похідні флуорену виявляють антимікробну, фунгіцидну, антивірусну, інтерференогенну, імуностимулювальну, адаптогенну, антигіпоксичну, радіопротекторну, антиалергійну, невротичну і антидепресивну активність. Встановлено, що нові речовини належать до класу помірно токсичних, малотоксичних і практично не токсичних.

В Україні запатентована речовина під назвою – Флуренізид™. Фармацевтичні та медичні препарати, які використовуються для людей та в ветеринарії. Флуренізид зареєстровано у Державному реєстрі лікарських засобів України як новий оригінальний український препарат протитуберкульозної та протимікробної дії (№ Р.10.00/02305 від 12.10.2000 року).

Протягом 2000-2010 р.р. у медичній практиці застосовують Флуренізид виробництва «Київського вітамінного заводу» у формі таблеток. Флуренізид виявляє імуномодулювальну, протитуберкульозну, антихламідійну дію і належить до безпечних фармакологічних засобів.

Для Флуренізиду, його кальцієвої, цинкової та срібної солей мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) дорівнює 0,078 мкг/мл, натрійної та калійної солей МІК=0,039 мкг/мл, літійової – МІК=0,0025 мкг/мл. Ці сполуки є потенційними субстанціями для виготовлення різноманітних готових лікарських форм препаратів протитуберкульозної дії.

Флуренізид-натрію виявляє також виражену антихламідійну дію в умовах експериментальної хламідійної інфекції на курячих ембріонах (доза 10 ЛД₅₀/емб), і забезпечує 90,0% захисту в дозах 5,0 та 2,5 мг/емб і 20,0% захисту в дозі 1,25 мг/емб, що перевищує показники для Етазол-натрію. Флуренізид-натрію представляє собою оригінальну субстанцію з високою протитуберкульозною та антихламідійною дією. Флуренізид-натрію перспективний для да-

льшого фармакологічного, доклінічного і клінічного дослідження з метою впровадження у медичну практику.

Срібна сіль Флуренізиду представляє великий інтерес для виробників ліків з огляду на високу протитуберкульозну дію, що перевершує дію Ізоніазиду і Флуренізиду; має широкий спектр антибактерійної активності; фармакологічно безпечна для макроорганізму. Сировина для її одержання доступна, спосіб виготовлення легкий.

Нові інноваційні продукти – лікарські засоби на основі оригінального українського препарату Флуренізиду.

Ліки, які виготовляють на фармацевтичних підприємствах:

1. “Флуренізид” у вигляді порошку (субстанція) для виготовлення лікарських форм (впроваджено у виробництво на ЗАТ “Київський вітамінний завод”, 1999 р.).
2. Флуренізид у таблетках по 0,05 г і 0,15 г (впроваджено у виробництво на ЗАТ “Київський вітамінний завод”, 2000 р.).
3. Флуренізид у капсулах по 0,15 г і 0,3 г (впроваджено у виробництво на ЗАТ “Київський вітамінний завод”, 2000 р.).
4. Супозиторії вагінальні з Флуренізидом 0,1 г (впроваджено у виробництво на ВАТ “Монфарм”, м. Монастирище Черкаської області, 2001 р.).
5. “Хламідид”, супозиторії по 0,5 г (впроваджено на ВАТ “Ветпрепарати”, Дніпропетровської обл., 1996 р.).

Впровадження Флуренізиду у промислове виробництво показало здатність фармацевтичних підприємств швидко й ефективно використовувати інноваційні українські наукові розробки і, таким чином, сприяти реалізації державної програми щодо забезпечення населення ефективними, безпечними і якісними ліками і розвитку економіки.

Завдяки співпраці з науковцями і кваліфікованими фахівцями з різних галузей медицини, фармації та ветеринарії розроблені лікарські засоби, в яких основною діючою речовиною є Флуренізид. Інноваційні продукти й оригінальний український препарат Флуренізид створені для поліпшення здоров'я людей, підвищення якості їх життя.

Лікарські засоби, які виготовляють *ex tempore* за магістральними формулами:

1. “Флусептол” – супозиторії ректальні з Флуренізидом 0,45 г.
2. “Флумексид” – суспензія 2% Флуренізиду в 30% димексиді.
3. Очна 1% Флуренізидова мазь.
4. Флуренізидова мазь 1% і 5% для дерматології.
5. Антисептичний засіб “Флупетсаль”.
6. Фармацевтичні композиції для лікування уражень шкіри.

Перелічені лікарські засоби, які виготовляють *ex tempore* можуть бути впроваджені у виробництво на підприємствах України. Основна інновація – оригінальний український препарат Флуренізид та інноваційні продукти на його основі, об'єднують фармацевтичну та медичну науку, підприємства, різні управлінські економічні питання і можуть визначати майбутнє фармацевтичної промисловості.

Пропозиції до співпраці щодо застосування і впровадження винаходів і нових перспективних технологій лікарських форм з Флуренізидом виголошені на міжнародних форумах, конгресах, українських і міжнародних науково-практичних конференціях, висвітлені у матеріалах виставок “Технології майбутнього” у рамках міжнародних ярмарок “Інноваційні регіони Європи – партнерство і економічна співпраця”, у довідниках інвестиційних проектів підприємств та багатьох ін. заходах. Наука пропонує результати економічно найперспективніших розробок.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ І ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ФЛУРЕНІЗИДУ

Петрух Л.І., Михалик О.І., Коваленко М.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Флуренізид – нова субстанція для виготовлення ліків. Виробництво кожної нової діючої речовини у вигляді порошку створює основу для виготовлення двох-трьох десятків лікарських форм за найновішими технологіями. Виробництво ліків в Україні регламентоване статтями 10 і 11 Закону України “Про лікарські засоби”, низкою підзаконних нормативних актів, постановами КМ України. Субстанції виготовляють відповідно до міжнародних правил належної виробничої практики і з урахуванням вимог системи якості (ISQ 9000). Вони повинні відповідати фармакопейним стандартам, вимогам Державної фармакопеї України, бути зареєстрованими у Державному реєстрі лікарських засобів України і забезпечені законодавчими документами.

Флуренізид™ впроваджено у виробництво на АТЗТ “Київський вітамінний завод” у 1999 р. Відповідно до п.2 “Порядку створення та постановки на виробництво лікарських засобів” (наказ №87 Держкоммедбіопрому України від 04.09.96 р.) Флуренізид належить до нових ліків, створених уперше в світі. Препарат має Свідоцтво України на знак для товарів і послуг “Фармацевтичні та медичні препарати, які використовуються для людей та в ветеринарії”.

Промислове виробництво і стандартизація субстанції та лікарських форм Флуренізиду стали можливими після доказу цінності клінічних досліджень. Результати клінічних, мікробіологічних, рентгенологічних та ін. досліджень хворих на туберкульоз, лікованих Флуренізидом, науково обґрунтовані у численних публікаціях і 36 дисертаційних роботах. Законодавчо визнано, що Флуренізид™ – якісний, безпечний і ефективний лікарський засіб протитуберкульозної, антихламідійної та імуномодуляційної дії.

У результаті виконання науково-дослідної роботи створена, апробована й впроваджена нова технологія промислового одержання субстанції Флуренізиду, яка введена у виробничий процес. Розв'язані проблеми промислового виробництва та стандартизації субстанції Флуренізиду. Вирішені питання його валідації, атестації і сертифікації. Наукова розробка гарантує крупнотонажне виробництво нового лікарського засобу високої якості та виготовлення його різних лікарських форм для боротьби з туберкульозом, хламідіозом та ін. інфекційними хворобами.

Субстанцію Флуренізиду виготовляють відповідно до принципів і правил належної виробничої практики (GMP), які містять норми мікробного забруднення робочих зон і приміщень. У нормативно-технічній документації на Флуренізид передбачена охорона навколишнього середовища на усіх стадіях виробництва. Встановлені джерела викидів газоподібних сумішей, розраховані їх кількості, параметри та періодичність (год/добу), розроблені нормативні вимоги. Вивчені відходи виробництва Флуренізиду, їх хемічний склад і фізичні показники, кількість і періодичність утворення. Розроблені техніко-економічні нормативи, які регламентують вихід кінцевого продукту – субстанції Флуренізиду фармакопейного ступеня чистоти. Якість субстанції Флуренізиду відповідає міжнародним стандартам.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ АНТИМІКОТИЧНИХ ГЕЛІВ

Половко Н.П.

Національний фармацевтичний університет

При розробці оптимального складу гелевої основи для антимікотичних лікарських засобів підтвердження експериментальних даних щодо оптимального кількісного співвідношення неводних розчинників: етилового спирту, пропіленгліколю, гліцерину та ПЕО-400, нами була використана математична модель планування експерименту. В якості функції відгуку при розробці моделі планування експерименту нами обрано показник структурної в'язкості.

Математичні методи застосовуються з метою проведення оптимізації і моделювання процесів, на протікання яких впливає велика кількість різноманітних факторів. В цьому випадку виникає декілька типів завдань: відсіювання малозначних факторів; складання математичної моделі процесу; оптимізація процесу. Для вирішення вказаних типів завдань широко застосовуються методи планування експериментів, в основі яких лежить багатofакторний експеримент, при виконанні якого: в кожному досліді змінюються значення факторів; в результаті спеціальної обробки може бути отримана математична модель; можлива оптимізація умов процесу; проводиться відсіювання малозначущих факторів; можлива статистична оцінка експерименту. Використання математичної моделі дозволяє значно скоротити кількість дослідів і збільшити інформацію про вивчаємий процес.

З метою обґрунтування співвідношення ГНР, при розробці складу антимікотичних гелів нами був використаний 2^3 факторний план (три фактори, кожний має два різних рівня), за допомогою якого отримана математична модель процесу. Для математичного планування експерименту була застосована статистична графічна система STATGRAPHICS Plus for Windows.

При обґрунтування оптимального складу основи нами були обрані три незалежних фактори з інтервалами їх варіювання:

Фактор А – етиловий спирт в концентрації від 15 до 45%;

Фактор Б – гліцерин – 5 – 35%;

Фактор С – ПЕО-400 – 5 – 25%.

Гелеутворювач карбомер 980 брали в кількості 1%, при цьому його вміст залишався незмінним. В якості функції відгуку брали значення структурної в'язкості отриманих гелів.

Аналіз отриманих результатів, оформлених з використанням стандартизованої Парето-карти показав, що фактори А, В і С, а також взаємодія факторів АВ має значущі ефекти. Взаємодія факторів АС та ВС є не значимою. По максимуму та мінімуму відгуку можна оцінити відносні частини компонентів допоміжних речовин, при яких досягається максимальний показник в'язкості гелю. Максимальні значення даних показників лежать поблизу частки 15% для етилового спирту (фактор А), 35% для гліцерину (фактор В) та 25 % ПЕО 400 (фактор С).

Аналіз отриманих даних показав, що оптимальним за реологічними властивостями є склад, що містить 1% карбомеру 980, 34% гліцерину, 25% ПЕО-400, 15% етилового спирту та 25% пропіленгліколю. Подальше підвищення вмісту гліцерину, ПЕО-400 та зниження 96% етанолу призведе до зростання показників в'язкості та негативно вплине на технологічні параметри та споживчі характеристики розроблених гелів.

Отримані результати будуть використані при розробці складу антимікотичних гелів.

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ГЕЛЮ КЕТОКОНАЗОЛУ

Половко Н.П., Стрілець О.П.
Національний фармацевтичний університет

За даними ВООЗ, п'ята частина населення Землі страждає або хоч раз перенесла різні форми грибкових захворювань. На долю мікозів доводиться від 37-42% від всіх хвороб шкіри і нігтів. Мікози стоп по частоті наближаються до простудних захворювань. Поширеність дерматологічних захворювань, в тому числі грибкових уражень шкіри пов'язано з погіршенням екологічної ситуації, неконтрольованим вживанням антибіотиків, антибактеріальних та інших лікарських препаратів, стресами, незбалансованим харчуванням.

Незважаючи на досить широкий асортимент протигрибкових засобів пошук нових субстанцій, оптимізація складу існуючих лікарських засобів насамперед за рахунок вибору оптимальної основи, розширення спектру фармакологічної дії з метою впровадження нових ефективних і безпечних антимікотичних препаратів є актуальною задачею сучасної фармації. В якості протигрибкових субстанцій для дослідження з метою впровадження в практичну медицину безводних антимікотичних гелів нами обрано кетоконазол. Як і інші похідні азолів, кетоконазол інгібує біосинтез ергостерину, змінює ліпідний склад мембрани, що забезпечує фунгістатичний ефект. Важливим етапом стандартизації лікарського засобу є визначення його мікробіологічної чистоти.

При дослідженні мікробіологічної чистоти розробленого безводного гелю кетоконазолу та визначенні необхідності введення до його складу консервантів, була використана методика оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведена в ДФУ.

Метод базується на введенні в дослідні зразки певної кількості тест-мікроорганізмів та визначенні через певні проміжки часу у заражених зразках кількості мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми згідно вимог ДФУ нами були використані *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404. Для приготування культур тест-мікроорганізмів робили посіви бактерій на поверхню щільного живильного середовища В, у випадку посіву грибів використовували живильне середовище С без додавання антибіотиків (відповідності до ДФУ) [1]. Культури бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* інкубували при температурі 30-35 °С 18 годин, культуру *Candida albicans* - 20-25 °С протягом 48 годин, культуру *Aspergillus niger* - 20-25 °С – 7 діб.

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури *Candida albicans* мікробну масу змивали з поверхні живильного середовища стерильним суспендованим розчином, який містить 9 г/л натрію хлориду Р і 1 г/л пептону, переносили в стерильну пробірку і доводили вміст мікроорганізмів до 10^8 в мл. При приготуванні суспензії культури *Aspergillus niger* використовували стерильний суспендований розчин, який містить 9 г/л натрію хлориду Р і 0,5 г/л полісорбату-80 Р і доводили кількість спор до 10^8 в мл. З кожної суспензії мікробної культури відбирали пробу і визначали кількість колонійутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл суспензії методом прямого висівання на чашки Петрі на щільні живильні середовища, що використовували для попереднього вирощування тест-культур.

Кожний зразок з досліджуваною формою інокулювали суспензією, забезпечуючи мікробне навантаження 10^5 КУО у 1 мл препарату. Для рівномірного розподілення мікроорганізмів у зразку проводили нагрівання до температури 45 °С, вносили суспензії мікроорганізмів та ретельно перемішували. Інокульовані зразки витримували при температурі 20-25 °С в захищеному від світла місті. З кожного зразка відбирали пробу – 1 мл через певний інтервал

часу: 2, 7, 14 та 28 діб. Кількість життєдіяльних мікроорганізмів визначали методом прямого висіву на чашки Петрі зі щільним живильним середовищем. Результати оцінювали по Іг зменшення числа життєздатних мікроорганізмів.

Отримані результати досліджень, свідчать про те, що в зразках гелю клотримазолу не відбувається збільшення колонійутворюючих одиниць всіх використаних тест-мікроорганізмів через 28 суток після інокуляції, що обумовлено антимікробною активністю кетоконазолу, а також складом основи, яка містить гідрофільні неводні розчинники: етиловий спирт, пропіленгліколь, гліцерин, ПЕО-400 та забезпечує самоконсервуючий ефект.

При вивченні мікробної контамінації дослідних зразків гелю використовували методику ДФУ, яка дає можливість об'єктивно оцінити якісні характеристики зразків на основі експериментально отриманих, статистично оброблених результатів. Згідно вимог ДФУ норми мікробіологічних показників чистоти гелю (Категорія 2) повинні складати: загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 100 (КУО/г) (аеробних бактерій і грибів сумарно); відсутність бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Розроблений лікарський засіб виявляє антимікробні властивості, тому для попередження помилок при проведенні оцінки мікробної контамінації необхідно нейтралізувати антимікробну активність гелю. Для цього використовували типову нейтралізуючу рідину, яку додавали до буферного розчину натрію хлориду і пептону рН 7,0 після його стерилізації. Дослідження мікробної чистоти проводили методом прямого посіву. Для проведення аналізу відбирали 10 г дослідного зразку гелю. З дослідного зразку готували гомогенний розчин при розведенні 1:10. До 10,0 г препарату додавали буферний розчин рН 7,0 з нейтралізатором до кінцевого об'єму 100 мл. Експериментально було встановлено, що дана лікарська форма у розведенні 1:10 в присутності нейтралізатора не виявляє антимікробну дію.

Як живильне середовище використовували середовища, які рекомендовано ДФУ: Середовище В (соєво-козеїновий агар) – для культивування бактерій; середовище С (агар Сабу-ро) – для вирощування грибів; середовище 3 – середовище збагачення для ентеробактерій; агар Ендо (середовище №4) і вісмут-сульфітний агар (середовище 5) – для диференціації представників роду ентеробактерій; середовище з феноловим червоним (середовище 6) – для визначення ферментації глюкози; середовище 8 середовище збагачення для *S.aureus* та *P.aeruginosa*; солевий агар з манітом (середовище 10) – для ідентифікації *S.aureus*. При дослідженні використовували: зразок 1 – свіжоприготовлений; зразок 2 – термін зберігання – 6 місяців; 3 – 12; 4 – 24; 5 – 27 місяців.

Результати проведених досліджень, свідчать про відсутність дослідних мікроорганізмів в процесі зберігання зразків. Експериментально встановлено, що у всіх дослідних зразках гелю при різних термінах зберігання не виявлена наявність бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Визначено, що загальна кількість бактерій та грибів в 1 г дослідного гелю не перевищує 10 колонійутворюючих одиниць (КУО) при різних термінах зберігання, а зразок, що зберігався 27 місяців містить 10 (КУО) грибів.

Досліджено мікробіологічну чистоту розробленого лікарського засобу. Визначено, що препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів місцевого застосування.

Встановлено, що розроблений гель кетоконазолу не потребує додаткового введення консервантів, це обумовлено антимікробною активністю лікарської субстанції, а також складом основи, яка містить етиловий спирт, пропіленгліколь, ПЕО-400 та забезпечує самоконсервуючий ефект.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ-НОСІЯ ГЕЛЮ «АЛЬГОЗАН»

Пуляєв Д.С., Ковалевська І.В., Чуєшов В.І.
Національний фармацевтичний університет

При лікуванні захворювань опорно-рухового апарату, ускладнених хворобами судинної системи доцільно використовувати м'які лікарські засоби. Вони забезпечують необхідну концентрацію лікарських субстанцій безпосередньо у тканинах, суглобах та біологічних речовинах організму людини, що забезпечує мінімальну побічну дію. Розробка складу лікарської форми для місцевого застосування передбачає науково обґрунтований вибір діючих та допоміжних речовин. Вибір способу одержання препарату залежить від фізико-хімічних та технологічних показників його складових. Раціональне поєднання речовин забезпечує високу фармакологічну активність лікарської форми. Від носія, значення рН, розчинності та ступені дисперсності діючих речовин в основі, структурно-механічних властивостей залежить терапевтична ефективність. Невдало підібрана основа не забезпечить необхідну концентрацію лікарських речовин в місці нанесення, що може призвести до побічної дії. Таким чином, метою розробки нового препарату під умовною назвою «Альгозан» з мембранотропною, протизапальною, антитромботичною та анальгетичною активністю є оптимальне поєднання допоміжних речовин у складі носія з урахуванням фізико-хімічних характеристик діючих речовин (диклофенаку діетиламіну та екстракту з насіння гіркокаштану) для досягнення максимального лікувального ефекту.

При виробництві препаратів для місцевого застосування увагу привертають основи до складу яких входять рідкозшиті полімери акрилової кислоти (РАП). Їх застосування ґрунтується на загусних властивостях їх дисперсій нейтралізованих до певних значень рН, що дозволяє отримати сучасні лікарські препарати. Вони істотно ефективніше ніж природні та інші синтетичні загусники.

Враховуючі технологічні та фізико-хімічні показники (сталість до електролітів, температури та механічної дії, органолептичні й реологічні показники) та склад лікарської форми, до якої входить розчинна сіль – диклофенак діетиламін для подальшої роботи нами був обраний карбопол Ultrez 10. Структурні характеристики гелів залежать від концентрації гелеутворювача. З метою встановлення необхідної концентрації РАП були взяті гелі, вміст карбополу в яких варіював від 0,5% до 2%. За допомогою реологічного методу обґрунтована оптимальна концентрація карбополу Ultrez 10 (1,5%) та нейтралізуючого агенту, органічної основи – триетаноламіну (1,5%)

Для забезпечення помірної осмотичної активності, зменшення висихання, збільшення розчинності діючих речовин до складу препарату, на підставі біофармацевтичних та технологічних досліджень введені етанол 96% та пропіленгліколь загальною кількістю 18 %, у концентраціях 8%, 10 % відповідно.

Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано введення до складу гелю антимікробних консервантів – ніпагіну (0,15%) та ніпазолу (0,05%).

Таким чином на підставі проведених досліджень обґрунтований склад основи-носія нового лікарського засобу, який має протизапальну, анальгезуючу, ангіопротекторну та антиексудативну активність.

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДО РОЗРОБКИ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ЕНДОКРИНОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ратушний С.В., Буцька В.Є., Загорій В.А., Тимченко О.Г.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Питання належного вибору лікарських препаратів залишаються першорядними на протязі багатьох десятиліть. Надання лікарським засобам якнайкращого терапевтичного ефекту при максимальному зменшенні побічних ефектів є основною метою фармацевтичної галузі. При цьому, вибір оптимальної лікарської форми і використання адекватного шляху введення лікарських речовин в організм хворого часто зумовлюють клінічну ефективність лікування.

Розробка нових лікарських препаратів у вигляді трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) вже на протязі декількох десятиліть є однією з найактуальніших питань фармацевтичної технології. Використання ТТС дозволяє здійснювати тривалу та контрольовану доставку лікарської речовини через неушкоджену шкіру у системний кровообіг по заздалегідь заданій програмі, тому має значні переваги по зрівнянню з використанням багатьох інших лікарських форм.

Лікарські препарати у вигляді ТТС широко використовуються у лікуванні серцево-судинних захворювань, вірусних інфекцій, алергічних реакцій, у замісної гормональної терапії, неврологічній, психіатричній та онкологічній практиці та ін. Для того, щоб бути придатною для використання у вигляді ТТС лікарська речовина повинна відповідати двум основним вимогам: мати низьку молекулярну масу та бути високоефективною у малих дозах. Саме ці показники є основними параметрами для успішного введення крізь неушкоджену шкіру у загальний кровообіг. Відмічено, що тільки 5 % лікарських речовин, заслуговують тривалої контрольованої подачі крізь шкіру, що звичайно, лімітує розробку нових ТТС для багатьох галузей медицини.

Актуальність проблеми стрімкого розповсюдження ендокринологічних захворювань, зокрема патологій щитоподібної залози, вимагає створення нових лікарських препаратів, а саме використання добре відомих діючих речовин у нових лікарських формах, що дозволяє суттєво покращити терапевтичні характеристики кожної з них.

Нами пропонується розробка нового лікарського препарату мерказолілу (тіамазолу) у вигляді ТТС матричного типу. Саме використання трансдермальної системи забезпечить мерказолілу рівномірне та поступове вивільнення, зі швидкістю, яка буде створювати постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня, а також дозволить уникнути його пресистемного метаболізму у печінці. Безумовно, це має значні переваги перед препаратами тіамазолу у формі таблеток. Також, такі побічні ефекти препаратів мерказолілу, як нудота та блювота, можуть бути пов'язані саме з його таблетованим прийомом усередину. Вживання у вигляді ТТС нівелює подібні ефекти.

Для досягнення поставленої мети планується використати у якості основи ТТС раніш розроблену адгезійну композицію, яка складається з полімеру синтетичного походження у поєднанні з пластифікатором та розчинником у певному співвідношенні. Вже проведеним комплексом технологічних досліджень композиції, доведена подальша перспективність її використання у якості основи при розробці нової ТТС. На основі обраної композиції нами планується розробити та оптимізувати технологію одержання нової ТТС з мерказолілом та науково обґрунтувати її склад та основні характеристики. Також планується провести комплекс фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень розробленої системи та дослідження по вивченню дії різноманітних хімічних посилювачів проникності шкіри на час вивільнення мерказолілу, обрати найбільш оптимальний з них та науково обґрунтувати його концентрацію у ТТС.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ПРЕСУЄМІСТЬ ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО В УМОВАХ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Рибачук В.Д., Рибачук Д.В.

Національний фармацевтичний університет

Хімізація багатьох сторін діяльності людства створює передумови для виникнення тяжких та смертельних інтоксикацій. Актуальною проблемою є також стрімке зростання отруєнь лікарськими препаратами, яке обумовлене їх доступністю та розповсюдженням самолікування.

Одним з шляхів вирішення даної проблеми є пошук та використання препаратів ентеросорбтивної дії. Перспективним джерелом для створення ентеросорбентів, що відповідають сучасним вимогам є цеоліти природні. Завдяки унікальним сорбційним, радіопротекторним та іонообмінним властивостям цеоліти природні широко використовуються у медицині та галузях сільського господарства багатьох розвинених країн світу та можуть поповнити перелік ентеросорбентів ринку України.

Найбільш оптимальною лікарською формою для нового препарату, враховуючи властивості субстанції, сучасні вимоги до лікарських препаратів та технологічного процесу, а також міжнародний досвід, слід вважати таблетки. Отримання таблеток на сьогоднішній день здійснюється за двома технологічними схемами: прямим пресуванням та пресуванням з попередньою грануляцією. Експериментальними дослідженнями нами встановлено, що використання вологого гранулювання, яке передбачає додавання розчинів зв'язуючих речовин, призводить до зменшення сорбційної ємності речовини і є не бажаним. Тому нашою метою явилась розробка технології отримання таблеток цеоліту природного прямим пресуванням.

Пряме пресування є сучасною, економічною та достатньо гнучкою технологією, яка дозволяє підвищити якість таблетованих препаратів за рахунок виключення стадії зволоження таблеткової маси, сушки та сухої грануляції. Відомо, що використання прямого пресування забезпечується відповідними технологічними властивостями лікарських речовин, більшість з яких потребує корегування. Найважливішими технологічними характеристиками субстанцій є їх пресуємість та сипкість, які у більшості випадків не відповідають вимогам прямого пресування. Одним з широко розповсюджених способів покращення технологічних властивостей таблеткових мас є уведення відповідних допоміжних речовин. При отриманні таблеток прямим пресуванням надто важливим є вибір зв'язуючого компонента. Він повинен мати високу пресуємість, добру змішуваність з іншими компонентами, необхідну сипкість, фізичну та хімічну стабільність, хімічну сумісність з активними речовинами та іншими інгредієнтами лікарської форми, а також прийнятну ціну.

Для вибору оптимальної зв'язуючої речовини нами вивчався вплив різних компонентів на пресуємість цеоліту та якість отриманих таблеток. В якості об'єктів дослідження нами використовувався цеоліт природний та його суміші з мікрокристалічною целюлозою (МКЦ), лактози моногідратом 80, Таблетозою 80, манітом та сорбітом. Змішування компонентів проводили в лабораторному змішувачі МР-2 (Multigel, Італія) з використанням циліндричного бункера, таблетування – на одноуансонному лабораторному пресі НТМ. Оцінку якості таблеток здійснювали у відповідності до вимог ДФУ.

Проведеними нами дослідженнями встановлено, що додавання сухих допоміжних речовин дозволяє отримувати таблетки цеоліту природного, які відповідають вимогам ДФУ, прямим пресуванням.

О ПЕРСПЕКТИВАХ РАЗРАБОТКИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ С НИМОДИПИНОМ

Рогачев И.О., Бурлака Б.С., Гладышев В.В., Кечин И.Л.
Запорожский государственный медицинский университет

Нарушения мозгового кровообращения в большинстве развитых стран занимают одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения. В Украине инсульт занимает второе место после кардиоваскулярных заболеваний и первое как причина стойкой утраты трудоспособности. Также большое распространение имеют хронические формы цереброваскулярной патологии, регистрируемые в Украине как дисциркуляторная энцефалопатия. Дисциркуляторная энцефалопатия является результатом хронической медленно-прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения, приводящей к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и вызывающей нарастающие нарушения функций головного мозга. В условиях ишемии наблюдается неконтролируемое высвобождение кальция из указанных источников, поступление внутрь нервной клетки и ее повреждение. Таким образом, выявлена существенная роль ионов кальция в патогенезе ишемического поражения мозга.

В связи с этим одним из патогенетически обоснованных путей фармакологического воздействия при ишемическом инсульте и других ишемических поражениях мозга является применение препаратов, воздействующих на кальциевые каналы.

Из блокаторов кальциевых каналов наибольшее распространение в неврологической практике получил нимодипин, который относится к производным дигидропиридинового ряда и оказывает наиболее выраженное влияние на мозговое кровообращение. Также нимодипин хорошо зарекомендовал себя в терапии когнитивных расстройств – дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера.

На современном фармакотерапевтическом рынке Украины нимодипин представлен в форме таблеток 30 мг импортного («Нимотоп» - Германия, «Bayer»; «Нимодипин-ГЕКСАЛ» - Швейцария, «Sandoz») и отечественного происхождения («Нимодипин» - Борщаговский ХФЗ), также 0,02%-го раствора для инфузий («Нимотоп» - Германия, «Bayer»). И пероральный и инфузионный пути введения имеют целый ряд существенных недостатков.

Известно, что при пероральном введении много фармакологических препаратов инактивируются ферментами кишечного тракта, даже при использовании липосом, которые защищают субстанцию от разрушения ферментами. Сохраняется проблема химической модификации лекарственного вещества при прохождении через печень (феномен "первого прохождения через печень"). Инфузионное введение нимодипина требует использования инфузوماتов, которых еще недостает в широкой сети лечебных учреждений Украины, делает невозможным амбулаторное применение препарата, тогда как лекарственные формы для аппликационного применения не нуждаются в дополнительном медицинском оборудовании, могут изготавливаться в аптечных учреждениях и по скорости антигипертензивного действия их эффект приравнивается к внутримышечным инъекциям. Одним из современных альтернативных путей введения лекарственных препаратов специалисты считают трансмукозный путь. В связи с этим очевидно, что создание аппликационных лекарственных форм нимодипина – ректальных суппозиторий и назального геля, обеспечивающих быстрое наступление фармакологического действия позволит значительно увеличить биодоступность нимодипина, снизить уровень побочных реакций от его применения и расширит фармакотерапевтический арсенал отечественных эффективных нейропротективных препаратов.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕКТИНОВМІСНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ДУШУ З ДЕТОКСИКУЮЧИМИ ТА ДЕЗАКТИВУЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Роїк О.М., Башура О.Г.

Національний фармацевтичний університет

На сучасному етапі розвитку суспільства значної актуальності набуває проблема зростаючого антропогенного забруднення навколишнього природного середовища пестицидами, солями важких металів та іншими токсичними речовинами. За даними ВОЗ, отруєння важкими металами та їх солями, передусім свинцем, займають друге місце в структурі техногенних інтоксикацій, поступаючись лише пестицидам, та значно випереджуючи такі широко відомі забруднювачі як діоксиди вуглецю та сірки.

Враховуючи сучасні тенденції ринку косметичної сировини до зростання обсягів споживання щорічно відтворюваної екологічно безпечної природної сировини, нашу увагу привернули пектинвмісні речовини, що характеризуються високою комплексотвірною та гелеутворюючою активністю.

За допомогою фізико-хімічних, технологічних досліджень нами було розроблено гель з комплексом ПАР на основі пектину яблучного.

Мета роботи – вивчити мийну активність гелю спеціального призначення (детоксикуючого) та здатність видаляти солі свинцю, фіксовані на волоссі.

Мийні властивості розробленого гелю оцінювали на підставі вивчення його піноутворюючої здатності та стабільності піни.

Здатність гелю видаляти солі свинцю, фіксовані на волоссі, вивчали у дослідках на морських свинках на бази Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя (лабораторія токсикології і гігієни парфумо–косметичних, антисептичних та дезінфекційних засобів). На ділянку шерсті піддослідних тварин площею 5X5 см. наносили розчин ацетату свинцю. Тварин розподіляли на дві групи. Шерсть контрольних мурчаків відмивали від забруднення 500 см³ розчину звичайного гелю на основі поверхнево-активних речовин, шерсть мурчаків піддослідної групи - 500 см³ розчину розробленого гелю. Шерсть тварин висушували на повітрі, підстригали і визначали залишковий вміст свинцю на шерсті методом атомної абсорбції.

Встановлено, що пінне число розробленого гелю становить – 120 мм, стабільність піни – 1,0. Поряд з високою мийною активністю розроблений детоксикуючий гель ефективно видаляв солі свинцю, фіксовані на шерсті морських свинок.

Вміст ацетату свинцю у промивній воді мурчаків контрольної групи становив (1,77±0,2) мкг/мл, мурчаків піддослідної групи – (3,45±0,35) мкг/мл, p<0,05. Аналогічні результати отримані під час вивчення залишкової кількості ацетату свинцю на шерсті мурчаків після миття гелем. Залишкова кількість ацетату свинцю на шерсті контрольних мурчаків становила (0,62±0,02) мкг/мл, піддослідних тварин – (0,10±0,02) мкг/мл, p<0,05.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів дозволяють вважати, що розроблений піномиючий гель виявляє високу мийну активність та ефективно видаляє солі свинцю, фіксовані на волоссі. Останнє дозволяє рекомендувати гель для особистої гігієни осіб, що працюють на підприємствах, які використовують свинець та його солі.

На підставі проведених досліджень було отримано гігієнічний висновок, виданий органами СЕС м. Києва на детоксикуючий гель по догляду за шкірою та волосся, який свідчить про те, що дана продукція відповідає санітарно-гігієнічним нормам і вимогам, встановленим на території України. Даний документ дає дозвіл на виробництво і використання даного виду продукції на території України.

КОМБІНОВАНІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ

Романова Я.Ю., Козлова Н.Г., Маслова Н.Ф., Довга І.М., Замараєва О.Є., Носальська Т.М.

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції»

Епідемічна ситуація по захворюванню з туберкульозу в Україні прогресує і вимагає створення нових високоефективних лікарських засобів. Вітчизняний ринок протитуберкульозних препаратів представлений, в основному, імпортними лікарськими засобами. Тільки 20 % туберкулостатиків виробляються промисловістю України і являють собою монопрепарати. Головною проблемою в лікуванні туберкульозу є швидкий розвиток стійкості збудника до протитуберкульозних засобів при монотерапії. Найбільшу проблему хіміотерапії туберкульозу сьогодні представляють полірезистентні штами. Для підвищення ефективності лікування туберкульозу, викликаного полірезистентними МБТ, розроблені спеціальні режими лікування, що передбачають застосування комбінації декількох препаратів та швидке діагностування з метою виявлення стійких до ліків МБТ. Комбіновані препарати широко використовуються за кордоном. Відповідно до стратегії DOTS, розробленої ВООЗ програмою засобів боротьби з туберкульозом, лікування повинно проводитися 3-5 компонентними препаратами. Ця система впроваджена і має задовільні результати більш ніж в 100 країнах світу. Ефективність хіміотерапії в значній мірі залежить від супутніх захворювань ШКТ, нирок, легенів, цукрового діабету та інш. Слід підкреслити, що застосування комбінованих протитуберкульозних препаратів характеризується синергізмом не тільки лікувальної дії, а й побічних ефектів. Побічна дія протитуберкульозних засобів обмежує проведення повноцінної хіміотерапії. Алергічні та токсичні побічні реакції майже в 3 рази частіше виникають за наявності супутніх захворювань. Протитуберкульозні препарати виробляються промисловістю переважно у вигляді таблеток та капсул, які мають значні побічні ефекти. В даних випадках доцільно використовувати ректальний шлях введення туберкулостатиків, при якому побічні ефекти значно зменшуються, а навіть іноді зникають. Крім того, до складу супозиторіїв можна ввести значні фіксовані дози туберкулостатиків, що дозволить знизити тривалість курсу лікування. В ДП «ДНЦЛЗ» проводяться науково-дослідні роботи зі створення препаратів протитуберкульозної дії у вигляді супозиторіїв. При розробці складу комбінованих супозиторіїв Піризид-М в якості діючих речовин була використана комбінація трьох основних протитуберкульозних препаратів – рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду, які відносяться до групи першого вибору в хіміотерапії туберкульозу, в оптимальних дозах, які були визначені згідно Рекомендацій ВООЗ із лікування туберкульозу. Для обґрунтування оптимального носія лікарських речовин був проведений комплекс фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень. Для визначення критичних контрольних параметрів технології виробництва комбінованих супозиторіїв досліджували вплив зовнішніх факторів на реологічні властивості препарату. Технологія виробництва супозиторіїв розроблена і апробована в промислових умовах на ВАТ «Монфарм». Препарат рекомендований до реєстрації. Клінічні дослідження, проведені в Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України під керівництвом докт. мед н., проф., акад. АМН України Фещенко Ю.І. визначили високу ефективність та нешкідливість нового комбінованого засобу – супозиторіїв Піризид-М. В зв'язку з розповсюдженням туберкульозу серед дітей та підлітків набуває актуальності розробка комбінованих протитуберкульозних препаратів з різними відповідними дозами туберкулостатиків. В цьому напрямку в ДП «ДНЦЛЗ» проводяться пошукові роботи по створенню комбінованих протитуберкульозних препаратів для лікування дітей різного віку.

НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – СУППОЗИТОРИИ ПРОСТАТИЛЕН ЦИНК

Романова Я.Ю., Козлова Н.Г., Маслова Н.Ф., Долгая И.Н., Замараева Е.Е., Бомко Т.В.
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Заболевания предстательной железы у мужчин представляют собой серьезную медицинскую проблему. Простатит характерен для мужчин как пожилого так и репродуктивного возраста. По статистическим данным этому заболеванию подвержен каждый третий мужчина в возрасте старше 35 лет. Как аденома предстательной железы так и простатит сопровождаются тяжелыми симптомами (болевым синдром, нарушение функций мочеполовой системы и т.д.), что существенно сказывается на качестве жизни пациентов. В Украине для лечения заболеваний предстательной железы у мужчин, в основном, используются импортные препараты. В настоящее время на отечественный фармацевтический рынок поступает новый комбинированный препарат – Простатилен Цинк в форме суппозитория, который в качестве действующих веществ содержит простатилен, цинка сульфат и токоферола ацетат. Простатилен представляет собой комплекс пептидов, выделенных методом кислотной экстракции из предстательной железы крупного рогатого скота. Этот препарат относится к классу цитоминов – природных регуляторов физиологических процессов, связанных с защитными функциями и развитием организма: репаративных процессов, клеточных иммунных реакций, гемопоэза, гемокоагуляции, репродуктивной функции и др. Простатилен оказывает противовоспалительное действие на предстательную железу, положительно влияет на функциональную активность сперматозоидов, на тонус мышц мочевого пузыря. Включение цинка в состав суппозитория обосновано тем, что он является основным микроэлементом, регулирующим активность иммунной системы, что важно при лечении простатита, развитию которого способствует инфекция. Цинк предотвращает развитие опухолей предстательной железы, способствует восстановлению потенции. Витамин Е – высокоактивный антиоксидант, обладающий противовоспалительным и антикоагулянтным действием, положительно влияет на репродуктивную функцию мужчин. Сочетание цинка с витамином Е способствует нормализации сердечно-сосудистых заболеваний, зачастую сопутствующих патологии предстательной железы. Препарат разработан в ГП «ГНЦЛС» и внедряется в производство на ЗАО «Лекхим-Харьков». На основании фармакологических исследований на модели ксилолового простатита у крыс выбраны оптимальные дозы лекарственных веществ и установлены основные виды действия препарата. В результате комплекса проведенных научно-исследовательских работ разработана суппозиторная основа, которая обеспечивает необходимую кинетику высвобождения и всасывания действующих веществ. Разработана и апробирована в промышленных условиях оптимальная технология изготовления препарата, определены критические точки производства. Методики контроля качества суппозитория Простатилен Цинк валидированы. Фармацевтическая разработка препарата выполнена в соответствии с современными требованиями. Токсикологические исследования суппозитория Простатилен Цинк показали, что препарат не обладает местнораздражающим, гонадотоксическим, алергизирующим, иммунотоксическим действием и относится к практически безвредным препаратам. Клинические испытания препарата, проведенные в Институте урологии АМН Украины, доказали его высокую терапевтическую активность. Таким образом, суппозитории Простатилен Цинк – это новый высокоэффективный препарат, предназначенный для лечения и профилактики хронического простатита, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, возрастных нарушений ее функции, сексуальных расстройств, мужского бесплодия.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Ромелашвілі О.С., Коваленко С.М.

Національний фармацевтичний університет

При створенні супозиторних лікарських форм стандартизація їх основних фізико-хімічних і фармако-технологічних показників здійснюється згідно з вимогами ДФУ 1 та ДФУ 1.1. Але на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу необхідно визначати і інші технологічні критерії якості лікарської форми, які можуть бути критичними і негативно впливати на якість кінцевого продукту. Для супозиторіїв таким критичним аспектом є їх реологічні параметри: структурна в'язкість, тиксотропія, межі плинності, тип течії. Вони обумовлюють відповідну форму препарату, його опірність до руйнування і деформації, визначають фізичну стабільність системи, її здатність до технологічної переробки, а також впливають на біофармацевтичні властивості лікарського засобу. Проте, залежно від температури, способу і тривалості механічної дії на систему реологічні властивості супозиторіїв можуть змінюватися. Це призводить до дестабілізації дисперсних систем в процесі виготовлення і зберігання. Однак, при постійності рецептури, технологічного процесу і дотримання режиму зберігання можна одержати відтворювану структуру системи, що може служити показником її якості.

Об'єктами контролю при визначенні оптимальних структурно-механічних показників при виготовленні супозиторних лікарських форм є:

- супозиторна маса, яка здатна забезпечити рівномірний розподіл лікарської речовини у основі;
- супозиторна маса, що здатна забезпечити однорідність дозування.

Контролю при цьому підлягають температурні режими та режими перемішування супозиторної маси.

Якщо не враховувати зазначені фактори, одержані супозиторії можуть бути неоднорідними за вмістом лікарської речовини, або не будуть мати належної форми через руйнування внутрішньої структури системи.

При розробці і стандартизації технології виготовлення супозиторіїв знеболювальної дії з новою біологічно активною речовиною, яка синтезована в НФаУ, вивчали вплив температури та механічної дії на її реологічні параметри. З урахуванням попередньо вивчених температур плавлення та тверднення супозиторіїв, виготовлених на основі композиції твердого жиру и 3 % емульгатору № 1 дослідження проводили в межах температур від 32° С - 40° С при різних градієнтах швидкості зсуву. На основі одержаних результатів з урахуванням робочих параметрів промислового обладнання вибрані оптимальні технологічні показники приготування та дозування супозиторної маси: температура, швидкість та час перемішування при яких досягається однорідність лікарської речовини в препараті.

Таким чином, при переробці супозиторна маса належить до складних структурованих систем, які при визначених температурах характеризуються специфічними реологічними властивостями. А при технологічній переробці вона зазнає одночасного впливу механічної дії (при перемішуванні, гомогенізації, диспергуванні) і дії різних температур (при плавленні, дозуванні, охолодженні) в результаті чого змінюється внутрішня структура та реологічні властивості системи. Дослідження впливу зазначених технологічних факторів на реологічних властивостей супозиторіїв дає можливість стандартизувати склад препарату і технологію його виготовлення, вибрати раціональне промислове обладнання.

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ З ВМІСТОМ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КОРИ ЯСЕНЯ

Сердюк Є.В., Ляпунова О.О., Кухтенко О.С.
Національний фармацевтичний університет

Проблема розширення номенклатури лікарських засобів, які використовуються для місцевого лікування ранового процесу, залишається важливою для практичної і наукової медицини. Актуальність створення нових ранозагоювальних препаратів обумовлена багатьма чинниками: збільшенням числа інфікованих післяопераційних ускладнень, наявністю резистентних штамів мікроорганізмів до антибіотиків і антисептиків, зміни імунобіологічної реактивності макроорганізму під впливом негативних чинників загальнотехнічного прогресу (забруднення довкілля, підвищення радіаційного фону та ін.) і чинників медичного характеру (гемотрансфузії, введення вакцин і сироваток, стероїдних гормонів і ін.).

Одним із шляхів вирішення даної проблеми є створення нових ранозагоювальних препаратів комплексної дії, які б потенціювали та доповнювали фармакологічну дію кожного з компонентів і відповідали сучасним вимогам фармакологічної безпеки. Тому, не дивлячись на значну кількість лікарських засобів, що використовуються при ранових процесах, створення і впровадження нових ефективних препаратів, які володіють комплексним впливом на патологічний процес, є актуальним.

У зв'язку з вищевикладеним, великий інтерес представляють загальнотехнологічні дослідження нової мазі на основі густого екстракту кори ясеня та бензокаїну (анестезину) під умовною назвою «Фраксид» для лікування ранового процесу.

Мазь є комбінованим препаратом, який крім діючих компонентів препарату – комплексу біологічно активних речовин густого екстракту кори ясеня та бензокаїну, в якості допоміжних речовин містить поверхнево-активну речовину твін-80 і макрогольну основу (суміш макроголу 400 та 1500).

Згідно проведеним фармакологічним, мікробіологічним та біофармацевтичним дослідженням густий екстракт кори ясеня має яскраво виражену протизапальну, репаративну, антимікробну та імуномодельную дію. Наявність в складі препарату анестезуючої речовини та висока осмотична активність мазевої основи дозволять використовувати препарат в якості незамінного засобу при лікуванні ран на перших фазах ранового процесу.

Безконтрольне використання антимікробних засобів при лікуванні ран, як вже зазначалося, призвело до виникнення резистентності штамів мікроорганізмів до більшості вже відомих синтетичних препаратів. Як правило, місцеве лікування ран супроводжується пероральним або ін'єкційним прийомом антибіотиків та антисептиків, що значно підвищує негативний вплив синтетичних лікарських речовин на організм хворого. Тому, застосування мазі «Фраксид» з наявними в його складі біологічно активними компонентами густого екстракту кори ясеня, крім забезпечення позитивного ефекту лікування, значно зменшує побічну дію лікування. Це ствердження особливо важливо при використанні препарату для лікуванні дітей, вагітних жінок та людей похилого віку, для яких застосування синтетичних антимікробних препаратів повинно бути обмежено.

Таким чином, розробка та виробництво комбінованої мазі «Фраксид» з вмістом густого екстракту кори ясеня та бензокаїну є актуальним питанням фармацевтичної науки та промисловості.

РОЗРОБКА НОВИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Сліпченко Г.Д., Пашнєв П.Д., Малиновська С.А.

Національний фармацевтичний університет

Одними із головних джерел отримання лікувальних і профілактичних засобів є лікарські рослини. Не дивлячись на значні досягнення в галузі синтезу лікарських препаратів, з давніх-давен в медичній практиці широко застосовують велику кількість лікарських рослин, які є джерелом мінеральних речовин. Проте, на сьогодні залишається невирішеним питання мікроелементного складу деяких лікарських рослин, основна фармакологічна дія яких пов'язана із вмістом біологічно активних речовин різної хімічної природи. Відомо, що екологічно небезпечні речовини накопичуються у зелених рослинах та потім попадають в організм людини з водою та харчовими продуктами. Недостатність чи надлишок мікроелементів в раціоні харчування людини знижує опірність організму до інфекцій та інших захворювань. Між накопиченням в рослинах біологічно активних речовин і концентрацією в них мікроелементів існує певний взаємозв'язок. Актуальною проблемою є створення на основі лікарських рослин нових фітопрепаратів з різноманітною фармакологічною дією для профілактики і лікування ряду хронічних захворювань людини. Значний інтерес серед лікарських речовин представляє шоломниця байкальська (*Scutellaria baicalensis*).

Проведені наукові роботи впродовж багатьох десятиліть співробітниками лабораторії хімії і технології лікарських препаратів ДП „ДНЦЛЗ” під керівництвом професора В.І. Литвиненко починаючи від ресурсовідчих робіт, інтродукцій, фітохімічних досліджень, різносторонніх фармакологічних, токсикологічних і технологічних досліджень дозволили розробити технології отримання сухого екстракту та нативного порошку із подрібнених коренів та кореневищ шоломниці байкальської та впровадити їх у промислове виробництво.

За седативним ефектом екстракт шоломниці байкальської перевершує собачу кропиву та валеріану, при цьому препарат не виявляє токсичної дії. Екстракт шоломниці володіє також: загальнозміцнюючими, кардіотонізуючими, омолоджуючими, антисклеротичними, антиспазматичними, снодійними та протиалергійними властивостями. Має жовчогінний, легкий послаблюючий, відхаркувальний, діуретичний ефект, виражену бактеріостатичну, протизапальну дію. Кумарини шоломниці виявляють протипухлинну активність. Гепатозахисну активність рослини пояснюють антиокислювальними мембрано-стабілізуючими властивостями коріння.

Метою нашої роботи було створення нових вітчизняних препаратів у формі таблеток та твердих желатинових капсул на основі рослинної сировини – шоломниці байкальської.

При вивченні оптимального ступеню подрібнення були проведені дослідження фармако-технологічних властивостей одержаної сировини, які показали, що плинність подрібненої субстанції має оптимальні показники, однак для нормальної роботи капсульних машин в промислових умовах, необхідно додавання ковзких речовин. Встановлено, що оптимальним є 1 % кальцію стеарату в масі для наповнення капсул.

В результаті проведених досліджень було запропоновано оригінальний препарат у вигляді твердих желатинових капсул. Склад та технологію одержання препарату захищено патентом України. Як показали проведені дослідження, екстракт шоломниці байкальської має незадовільні показники плинності та пресуємості, що потребує проведення комплексних досліджень з вибору оптимальних зв'язуючих, наповнювачів та змашуючих речовин і визначення їх впливу на показники якості одержаних таблеток.

Новизна проведених досліджень захищена патентом України.

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ У ТАБЛЕТКАХ З ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО

Солдатов Д.П., Чуєшов В.І., Грудько В.О.
Національний фармацевтичний університет

Нами був одержаний екстракт листя винограду культурного сорту Ізабелла та Каберне, який містить флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, дубильні речовини, обґрунтовано склад та технологію таблеток на його основі, що мають гепатопротекторну дію. Для контролю якості розробленого препарату необхідно проводити ідентифікацію та кількісне визначення діючих речовин.

Дослідження з розробки методик ідентифікації проведені на кафедрі хімії природних сполук НФаУ від керівництвом професора Кисличенко В.С., кількісного визначення діючих речовин – на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом доцента Грудько В.О.

Для проведення ідентифікації таблеток використовували класичні якісні реакції на фенольні сполуки. Порошок розтертих таблеток з розчином феруму (III) хлориду утворював темно-зелене забарвлення, що свідчило про наявність сполук фенольної природи.

Спектр поглинання комплексу суми флавоноїдів екстракту листя винограду культурного з алюмінію хлоридом повинен мати максимум близько 415 нм.

Для ідентифікації також розроблено ТШХ-тест на пластинках, вкритих сілікагелем, розміром 10x15 см. На лінію старту хроматографічної пластинки наносили розчин порошку розтертих таблеток у 40% етиловому спирті, розчини стандартних зразків рутину, гіперозиду та їх суміші. Хроматографували в системі розчинників бутанол-оцтова кислота-вода (4:1:2). Пластинку висушували у витяжній шафі та переглядали в УФ світлі при довжині хвилі 360 нм. На хроматограмі досліджуваного розчину мають спостерігатися дві плями темно-коричневого кольору на рівні плям стандартних зразків рутину і гіперозиду. Пластинку обробляли 5% спиртовим розчином алюмінію хлориду та нагрівали протягом 2-3 хвилин у сушильній шафі при температурі 100-105°C. При цьому плями забарвлювалися в яскраво-жовтий колір. Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі суміші стандартних зразків рутину і гіперозиду чітко видно дві розділені плями.

На сьогоднішній час для кількісного визначення суми флавоноїдів у рослинних екстрактах використовують переважно спектрофотометрію у видимому світлі, яка ґрунтується на утворенні комплексів з алюмінію хлоридом. Утворення комплексів змішує характерні смуги поглинання в область видимого світла, що дозволяє виключити вплив інших речовин, які також містяться у сумарному препараті.

Наважку порошку розтертих таблеток розчиняли у 50% етанолі. Додавали розчин алюмінію хлориду, підкислювали. Через 40 хвилин вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 415 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм по відношенню до контрольного розчину, який містив ті ж компоненти крім алюмінію хлориду. Паралельно вимірювали оптичну густину стандартного зразка рутину. Кількісний вміст флавоноїдів визначали у грамах на одну таблетку у перерахунку на рутин, що склав для таблеток з екстрактом винограду сорту Ізабелла $0,0088 \pm 0,00009$ г, сорту Каберне $0,008 \pm 0,00013$ г. Відносна невизначеність середнього результату - 1,07% і 1,60%.

Розроблені методики хімічної та хроматографічної ідентифікації, спектрофотометричного кількісного аналізу є доступними, що полегшує можливість їх впровадження у контрольно-аналітичні лабораторії.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Спиридонов С.В.

Национальный фармацевтический университет

Болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в общей структуре заболеваемости и госпитализации населения. В настоящее время прогнозируется дальнейший рост числа гастроэнтерологических заболеваний, преимущественно тех, в развитии которых ведущую роль играют стрессовые, дискинетические, иммуноаллергические и метаболические факторы. Распространяющийся синдром социального напряжения, нарушения питания, неврозы, ослабление внимания к диспансеризации и профилактическим мероприятиям приводят к утяжелению течения гастроэнтерологических заболеваний, учащению неотложных состояний при них. На сегодняшний день более чем на 40% участились заболевания желудочно-кишечного тракта практически во всех странах мира. Именно это побудило нас к работе над темой создания лечебно-профилактического препарата, применяемого при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. На основе изученных многочисленных литературных научных сведений в состав препарата нами были включены субстанции на основе таких лекарственных растений, как календула лекарственная, каштан конский, кукурузные рыльца, солодка голая, отруби пшеничные, хвощ полевой, спорыш. В качестве вида лекарственной формы нами были выбраны гранулы.

Получение гранул производили методом влажной грануляции. Технологический процесс складывался из следующих стадий:

Измельчение ингредиентов. Измельчение лекарственного растительного сырья проводили на молотковой и жерновой мельницах и просеивали через сито с размером отверстий 1,0 мм. Отсев отправляли на повторное измельчение.

Смешивание и увлажнение компонентов, получение грануляционной массы. Измельченные порошки помещали в емкость – вертикальный смеситель лопастного типа и тщательно перемешивали до получения однородной массы. Далее увлажняли необходимым количеством воды дистиллированной до получения грануляционной массы необходимой консистенции. Влажная грануляция. Полученную грануляционную массу продавливали через гранулятор (металлическое сито) с диаметром отверстий 2,0 мм. В результате чего получали влажные гранулы и подвергали их высушиванию. Сушка - стерилизация влажного гранулята. К данной стадии мы подошли с особым вниманием, так как сочли необходимым совместить ее со стадией микробной деконтаминации гранул.

Классическим способом сушки гранул на многих производствах является сушка влажного гранулята в сушильных шкафах. В связи с расширяющимися технологическими возможностями представляет интерес процесс сушки-стерилизации с использованием микроволнового излучения различной мощности. Главное отличие микроволнового обезвоживания от традиционных способов сушки заключается в объемности нагрева. Экспериментально был подобран режим мощности микроволнового излучения (540 Вт, время экспозиции 5 минут при толщине слоя 5 мм, массе навески 100 г.). По микробной чистоте полученный продукт соответствовал требованиям ДФУ.

Высушенные гранулы фракционировали до размера частиц 2,0 мм. Исследования показали гигроскопичность полученных гранул, на основании чего в качестве упаковки были выбраны пакеты из ламинированной бумаги.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА СЛАБИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Спиридонов С.В.

Национальный фармацевтический университет

Среди всех заболеваний пищеварительного тракта важное место занимают функциональные заболевания, из которых 25-60% принадлежат хроническим запорам. Запорами в разных странах страдает каждый третий взрослый человек. Также доказано, что запоры являются фактором риска возникновения рака толстой кишки, в связи с повышением уровня канцерогенных веществ и увеличением времени их контакта со слизистой оболочкой кишечника. При этом запор может быть как самостоятельным функциональным заболеванием, так и симптомом, который сопровождает другие болезни.

Таким образом целью нашей работы являлось разработка состава и технологии лечебно-профилактического препарата слабительного действия на основе лекарственного растительного сырья. На основании изученных литературных данных в состав препарата нами были включены субстанции на основе сенны, стевии и отрубей пшеничных.

Выбор гранул в качестве вида лекарственной формы обосновывался на следующих суждениях:

1. Гранулы обеспечивают необходимую массу и объем лекарственной формы для обеспечения одного из элементов терапевтического эффекта – наполнения кишечника, повышению его эвакуаторной активности, увеличению скорости транзита пищевых масс, что, в частности, снижает время контакта кишечного содержимого со слизистой;

2. Гранулы выполнены исключительно из натуральных компонентов без введения дополнительных балластных вспомогательных веществ;

3. Возможно широко варьировать дозу препарата;

Также необходимо отметить, что получение гранул проводится с помощью метода влажной грануляции, который является наиболее технологически простым и доступным, с использованием воды дистиллированной в качестве увлажнителя. При этом полученные гранулы приобретают надлежащие технологические свойства (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, влажность и т.д.), в отличие от исходных натуральных растительных порошков, из которых они получены. Это дает серьезные преимущества с точки зрения технологичности производственного процесса.

Основными технологическими стадиями получения продукта являлись измельчение, просеивание, смешивание и увлажнение (получение грануляционной массы), сушка влажных гранул, сухое гранулирование (фракционирование), фасовка и упаковка. Необходимо отметить, что полученная субстанция в виде гранул может быть использована как самостоятельная лекарственная форма (рекомендовано нами в данном случае на основании приведенных выше изложений), так и субстанцией для получения капсулированных лекарственных форм, благодаря приемлемым технологическим характеристикам. Также на основе данных гранул можно произвести таблетированные лекарственные формы, однако для этого, вероятно, потребуется введение вспомогательных веществ из группы склеивающих и разрыхляющих для обеспечения соответствующих характеристик прочности таблеток и времени распадаемости по требованиям фармакопеи.

Приоритетной для нас задачей является исполнение лекарственной формы в виде пищевого желе. Данная задача является для нас привлекательной с точки зрения высоких прогнозируемых потребительских свойств готового продукта, базирующихся на прогрессивных формах вида упаковки, приятных вкусовых свойств без потери в качестве фармакологической эффективности.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ФОРМЕ СПРЕЕВ

Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А., Пухова Т.Н., Бовтенко В.А., Зинченко И.А., Ляпунов А.Н.
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств»

Проведены комплексные исследования по фармацевтической разработке препаратов в форме спреев для местного применения, которые можно классифицировать по следующим признакам: 1 – природа основы: водная, водно-спиртовая, липофильная и др.; 2 – тип дисперсной системы: истинные и коллоидные растворы, растворы полимеров, суспензии; 3 – консистенция: жидкая, гелеобразная; 4 – путь введения: назальный, оромукозный, накожный. Разработка включала выбор состава и упаковки, изучение физико-химических и биологических свойств, обоснование технологии, исследование микробиологических свойств.

Разработаны три спрея, которые содержат гексетидин и являются аналогами препаратов Гексорал аэрозоль, Гивалекс спрей и Стопангин спрей. Исследована солиubilization гексетидина и эфирных масел неионогенными ПАВ, а также их растворимость в смешанных растворителях вода-этанол. Результаты исследований позволили стандартизовать в препаратах состав вспомогательных веществ. Установлено, что стабильность гексетидина улучшается с увеличением концентрации этанола. Методом ВЭЖХ изучена стабильность гексетидина в препаратах в процессе хранения. Установлено, что основным продуктом разложения гексетидина в водных растворах является дегидрогексетидин, который очень быстро трансформируется в неидентифицированную примесь с большим временем удерживания; предположительно, этой примесью является дегидрогексетидина формамид. Предложены подходы к стандартизации в препаратах примесей гексетидина. Совместно с сотрудниками лаборатории микробиологических исследований (зав. канд. фарм. наук Жемерова Е.Г.) установлены биофармацевтические факторы, влияющие на антимикробную активность гексетидина.

Разработаны 4 спрея с оксиметазолина гидрохлоридом: монопрепарат и комбинированный препарат с левоментолом, камфорой и цинеолом в виде растворов, а также 2 спрея в виде гелей. В связи с этим исследованы реологические свойства некоторых гелеобразователей в зависимости от концентрации, pH, температуры, времени перемешивания при постоянном градиенте скорости сдвига и др. Показано, что в отличие от растворов натрий карбоксиметилцеллюлозы (NaCMC), имеющих низкую вязкость и незначительные тиксотропные свойства, смеси NaCMC с микрокристаллической целлюлозой позволяют получать гели с выраженными тиксотропными свойствами, структура которых легко разрушается при приложении напряжения сдвига и быстро восстанавливается в состоянии покоя. Это позволяет получать спреи, которые не вытекают из носа и не затекают в глотку, а также эффективно стабилизировать суспензии. Совместно с сотрудниками лаборатории общей фармакологии (зав. канд. мед. наук Чайка Л.А.) установлены биофармацевтические факторы, влияющие на эффективность и длительность специфического действия оксиметазолина гидрохлорида.

При выборе насосов-дозаторов и распылителей учитывали такие характеристики, как масса дозы, однородность дозирования, факел распыления и др., а также результаты определения экстрагируемых и выделяемых веществ. Установлено, что для спреев на основе липофильных растворителей (Каметон, Камфомен и др.), спиртовых и спирто-водных основах предпочтительно применение насосов фирмы «Rexam Dispensing Systems». Корпусы этих насосов не набухают в липофильных растворителях, что обеспечивает постоянство массы дозы при хранении; из насосов отсутствует выделение в препарат примесей как при обычных, так и при стрессовых условиях хранения. Для спрея с повидон-йодом выбран анодный ингибитор коррозии, предотвращающий коррозию пружин, изготовленных из н/стали.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ГЕНЕТИЧНО МОДИФІКОВАНИХ РОСЛИН

Стрельников Л.С., Чікіткіна В.В., Стрілець О.П.

Національний фармацевтичний університет

Сьогодення характеризується широкомасштабним виробництвом та використанням в усьому світі продукції, отриманої з генетично модифікованих (ГМ) рослин, тварин і мікроорганізмів. Вказані організми набувають певних необхідних якостей завдяки переносу в геном окремих генів теоретично з будь-якого організму або з геному споріднених видів, а продукти, отримані за їх допомогою, вважаються генетично модифікованими.

На даний час найбільше розповсюдження мають сільськогосподарські ГМ рослини, що використовуються для отримання продуктів харчування. Так, за даними ООН, за станом на 2009 рік у світі існують декілька десятків харчових трансгенних сільськогосподарських рослин. Це, наприклад, культури рапсу, сої, кукурудзи, картоплі, томатів, рису, цукрового буряка, пшениці, кабачків, папайї, льону, бавовни та люцерни. Переважна кількість ГМ рослин, що культивуються, несуть стійкість до збудників хвороб (вірусів та грибів), комах-шкідників або до гербіцидів. Це значно полегшує культивування, а також зменшує витрати на обробку ядохімікатами. До нових розробок у цьому напрямку відноситься розробка генномодифікованих сортів пасльонових, стійких до фітофторозу, який завдає значних збитків при культивуванні картоплі або томатів. Біотехнологія шукає можливості для штучного захисту рослин від засухи, в стадії наукових розробок знаходиться модифікація стійкості до ґрунтових солей та алюмінію, які є токсичними для рослин. Проводяться дослідження щодо модифікації харчових і технологічних якостей продуктів шляхом зміни складу білків та амінокислот, зміни композиції вуглеводів та перетворення ліпідного метаболізму з метою отримання в олійних культурах достатньої кількості поліненасичених жирних кислот.

В прикладній медицині використання ГМ організмів започатковано ще у 1982 році, коли був зареєстрований людський інсулін, отриманий за допомогою генетично модифікованої *Escherichia coli*. Але сьогодні на ринку фармацевтичних препаратів відсутні ліки, виготовлені за допомогою клітин рослин, хоч багато з них знаходиться на різних стадіях клінічних випробувань. Наприклад препарат, отриманий з генетично модифікованих клітин моркви, який передбачається застосовувати при хворобі Гоше - генетичного захворювання, що виникає у результаті відкладень глюкоцереброзидів у головному мозку та інших тканинах (особливо в кістках). Й досі вчені продовжують пошуки більш дешевого джерела інсуліну. На теперішній час у Великобританії проходять перші стадії клінічних випробувань особливого типу інсуліну SBS-1000 із сафлори (американський шафран, *Carthamus tinctorius*), в яку був вбудований ген, що відповідає за синтез проінсуліну, котрий після обробки спеціальними ферментами набуває властивостей інсуліну людини. До перспективних розробок відноситься створення ГМ рослин, які, продукують компоненти вакцин проти небезпечних інфекцій (чума, ВІЛ). Так, використовуючи генетично модифікований вірус табачної мозаїки, дослідники із США внесли в клітини табака *Nicotiana benthamiana* ген білка червоних водоростей. У результаті в рослинах почав вироблятися білок гриффітсин (*griffithsin*, GRFT), ефективний проти розповсюдження ВІЛ за рахунок зв'язування рецепторів на поверхні вірусного капсида.

Отже, сучасність характеризується стабільним розвитком технологій зі створення генетично модифікованих організмів, перш за все рослин, які є основою отримання не лише харчових продуктів, а й лікарських препаратів, котрі можливо найближчим часом будуть впроваджені в медичну практику.

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕНІ КОМБІНОВАНОГО ГІПОТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТУ

Стрілець О.П., Стрельников Л.С., Трутаєв І.В.
Національний фармацевтичний університет

Артеріальна гіпертонія залишається однією із основних причин розвитку серцево-судинної смертності, являючись при цьому однією із самих розповсюджених хвороб серцево-судинної системи. На сьогодні не визиває сумнівів той факт, що у більшості пацієнтів, котрим призначають монотерапію, не вдається досягнути оптимальних показників артеріального тиску (АТ). Результати багаточисельних клінічних досліджень показують, що примінення комбінованої терапії збільшує шанси нормалізації і адекватного контролювання за АТ. Переваги комбінованої терапії полягають в досягненні ефективного контролю АТ у більшості пацієнтів, додаткового захисту органів-мішеней, покращенні переносимості препаратів унаслідок зменшення кількості побічних ефектів.

В останні роки за кордоном для лікування гіпертонічної хвороби все більше широко використовуються комбіновані антигіпертензивні препарати, що містять у своєму складі лікарські субстанції різних фармакологічних груп. Аналіз українського ринку комбінованих засобів свідчить про його надзвичайну обмеженість; тому виникає велика потреба в розробці нових комбінованих препаратів із гіпотензивною дією.

На кафедрі біотехнології НФаУ сумісно із ВАТ ХФЗ «Червона зірка» проводиться розробка нового комбінованого антигіпертензивного препарату у формі таблеток. В якості діючих речовин були вибрані амлодипіна бесілат (блокатор кальцієвих каналів), лізиноприла дигідрат (інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента) і індапамід (тіазидоподібний діуретик). Сбалансований склад препарату з амлодипіну, лізиноприлу та індапаміду має комплексну дію на основні ланки патогенезу гіпертонічної хвороби.

Метою роботи було вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих речовин. Субстанції оцінювали за такими фізико-хімічними і технологічними властивостями, як: форма і розмір частинок, характер їх поверхні, плинність, пресуємість.

Отримані результати показали, що субстанція амлодипіна бесілата – це порошок білого кольору у вигляді дрібних багатогранників, середній розмір часток домінуючої фракції до 17 мкм. Лізиноприла дигідрат – субстанція, що являє собою порошок з частками у вигляді дуже дрібних прямокутників розмірами до 10 мкм. Індапамід – порошок з частками від 76 до 204 мкм прямокутної форми у вигляді плоских пластин, котрі мають гладку поверхню. Слід відмітити, що всі вивчені субстанції мають анізодіаметричну форму і можуть бути віднесені до слабкотекучих матеріалів, що мають різну пресуємість.

Дані технологічних властивостей свідчать, що порошок амлодипіна бесілата не сиплеться та має незадовільні значення пресуємісті - $25,7 \pm 0,2$ Н, порошок лізиноприлу дигідрату має незадовільні значення плинності та пресуємісті - $1,4 \pm 0,01$ г/с і $20,2 \pm 0,7$ Н відповідно, порошок індапаміда має також незадовільні значення плинності $0,98 \pm 0,01$ г/с і пресуємісті $18,8 \pm 0,7$ Н.

Одержані експериментальні значення вказують про необхідність введення до складу лікарської форми зв'язуючих, антифрикційних та інших допоміжних речовин, які б забезпечили оптимальні показники плинності, достатню механічну міцність та оптимальний час розпадання таблеток.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ ІНДАПАМІДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Ткач Т.О., Дмитрієвський Д.І.

Національний фармацевтичний університет

В останні роки все більше уваги приділяється застосуванню комбінованої терапії при лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки більшість пацієнтів для досягнення адекватного рівня артеріального тиску (АТ) потребує призначення комбінації двох (та більше) антигіпертензивних препаратів. За даними епідеміологічних досліджень в Україні близько 50% пацієнтів мають помірну або тяжку АГ. А це означає, що половина хворих на АГ потребує комбінованої терапії, яка б включала діуретик. На практиці комбінована терапія призначається лише 33,3 та 53,1% пацієнтів з АГ відповідно в місті та селі. Отже актуальність проблеми захворюваності на АГ в нашій країні ставить перед науковцями та вітчизняними виробниками задачу створення якісних вітчизняних препаратів. А розробка комбінованих препаратів пролонгованої дії для лікування АГ є дуже перспективним напрямком, оскільки дозволяє максимально наблизити за своїми фармакологічними та споживчими якостями як нові, так і вже існуючі діючі субстанції та препарати, до вимог, викладених ВООЗ, для антигіпертензивних лікарських засобів.

Найбільш поширеною комбінацією гіпотензивних препаратів є комбінація інгібітора АПФ та діуретика. Серед усього різноманіття комбінацій діуретиків та інгібіторів АПФ на українському фармацевтичному ринку відомо лише декілька препаратів до складу яких входить індапамід, наприклад, фіксована комбінація індапаміду з периндоприлом. Серед інгібіторів АПФ найчастіше до складу комбінованих препаратів входить еналаприл. Оскільки АГ є патогенетично неоднорідним захворюванням, то підвищення артеріального тиску може обумовлюватися різними механізмами. Індапамід як і еналаприл при лікуванні АГ відноситься до препаратів першого ряду. Тому саме ця комбінація є раціональною оскільки впливає майже на всі механізми підвищення АТ, що було підтверджено проведеними клінічними дослідженнями.

На українському фармацевтичному ринку існує лише один препарат, який представляє комбінацію індапаміду з еналаприлом – препарат Ензикс виробництва компанії Nethopharm (Словенія). Він є нефіксованою комбінацією (окремі таблетки) індапаміду у дозі 2,5 мг та еналаприлу у дозах 10 мг та 20 мг. Блістер з таблетками Ензикс розділено на дві частини: «ранок», де в кожному чарунку закладено таблетку еналаприлу й таблетку індапаміду, і «вечір», де в кожному чарунку закладено лише таблетку еналаприлу.

Якщо порівнювати зручність існуючих варіантів комбінацій, то фіксовані мають ряд переваг перед нефіксованими. По-перше, це зменшення кількості таблеток та прийомів на добу, по-друге, зменшення ризику порушення циклу лікування (що підвищує комплаєнс пацієнтів), так як доведено, що готовність хворого дотримуватися режиму лікування залежить від зручності прийому препаратів.

Окрім створення комбінованих гіпотензивних препаратів одним з найактуальніших кроків у лікуванні АГ є подовження їх дії. У цьому напрямку раніше нами було розроблено таблетований препарат індапаміду пролонгованої дії. Досягти сповільненого вивільнення основної речовини вдалося введенням до складу препарату високомолекулярного полімерного носія на основі гідроксипропілметилцелюлози. На даному етапі, використовуючи результати попередніх досліджень, нами ведеться розробка фіксованої комбінації індапаміду з еналаприлом.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОНСЕРВАНТІВ НА АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ СТАФІЛОКОКОВОГО БАКТЕРІОФАГУ

Ткач М.М., Стрельников Л.С., Кабачний Г.І., Стрілець О.П.

Національний фармацевтичний університет

Інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, на сьогодні є суттєвою проблемою, як з клінічних, так і з епідеміологічних позицій. Особлива увага приділяється інфекціям, що викликані патогенними штамми стафілококів, частота виникнення яких є найвищою. Найбільш розповсюдженими проявами стафілококових уражень шкіри є піодермії, до яких відносяться фурункульоз, карбункульоз, гідраденіт, епідемічна пухирчатка новонароджених, сикоз та ін. Стафілококова піодермія є найбільш поширеним захворюванням шкіри як у дорослих, так і у дітей, починаючи з неонатального періоду. Традиційними препаратами етіотропної терапії стафілококових піодермій є мазі, до складу яких входять антибіотики, антисептики, протизапальні засоби. Мазі, які містять перелічені компоненти, часто бувають неефективними, у зв'язку з виникненням явища резистентності патогенної мікрофлори, алергічних реакцій тощо.

Вищезазначене свідчить про актуальність пошуку ефективних та безпечних препаратів, які б мали високу антимікробну активність, селективність дії при лікуванні моноінфекцій, не чинили токсичної дії на організм і не мали побічних ефектів. У зв'язку з цим інтенсифікуються дослідження з удосконалення і розробки альтернативних методів лікування, зокрема фаготерапії. До переваг даної терапії відносять відсутність побічних явищ, можливість застосування у всіх категорій пацієнтів, у тому числі у вагітних і немовлят, та з профілактичною метою, мають високу здатність проникати у тканини. Однак, незважаючи на всі переваги фагових препаратів, перелік їх лікарських форм для місцевого застосування на сучасному фармацевтичному ринку обмежений, оскільки представлений лише розчином.

На кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету проводиться розробка складу та технології м'якої лікарської форми з стафілококовим бактеріофагом у формі гелю, який містить його розчин та структуроутворювач – карбопол 934NF. Враховуючи той факт, що дисперсійна фаза розчину бактеріофага – вода, яка може бути середовищем для розмноження сторонньої мікрофлори, до складу гелю необхідно ввести консервант.

З цією метою нами було досліджено низку консервантів: метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол), кислоти сорбінова та бензойна, спирт бензиловий. Також були використані комерційні консерванти під торговою назвою «Кемабен» (суміш натрієвих солей метил- та пропілпарагідроксибензоату, розчинена в пропіленгліколі з додаванням діазолідиніл сечовини) та бронопол. При виборі консервантів враховували вимоги, які висуваються до цієї групи речовин: активність відносно широкого спектра мікроорганізмів, повільне формування резистентних варіантів мікроорганізмів, прояв антимікробних властивостей у широкому діапазоні рН, відсутність специфічного запаху, кольору і смаку, сумісність з основними компонентами лікарської форми, безпечність.

Дані наукової літератури свідчать, що багато консервантів є агресивними речовинами по відношенню до біологічних об'єктів, тому перед їх використанням необхідно перевірити вплив консервантів на активність бактеріофага. Для виявлення впливу консервантів на активність бактеріофага стафілококового були створені експериментальні зразки, які склалися з розчину бактеріофага та консервантів, що вивчалися, в максимально допустимій концентрації. Після отримання зразків була вивчена їх активність за методом Аппельмана.

Результати вивчення активності зразків свідчать, що спирт бензиловий та кислота бензойна знижують активність бактеріофага до $10^{-2,5\pm 0,5}$ та до $10^{-3,5\pm 0,7}$ відповідно, кислота сорбінова та бронопол інактивують бактеріофаг дещо більше (активність зразків склала $10^{-1,5\pm 0,7}$ та $10^{-1,0\pm 0,5}$ відповідно).

Активність зразків з парабенами та «Кемабен» виявилась на рівні контрольного зразка, тобто перелічені консерванти не чинили впливу на бактеріофаг стафілококовий. Це стало підставою для використання цих консервантів для подальших досліджень.

Слід зазначити, що ніпагін та ніпазол є важкорозчинними речовинами, тоді як «Кемабен» легко розчинний у воді та інших розчинниках. Крім того, спектр антимікробної активності кемабену ширший у порівнянні з тими ж парабенами через кращу розчинність та уведення додаткового компонента – діазолідинілсечовини. Але «Кемабен» в цілому і жоден з його компонентів не входять до переліку допоміжних речовин, які рекомендовані МОЗ України до використання в лікарських засобах. Враховуючи, що метою роботи є створення м'якої лікарської форми з бактеріофагом стафілококовим, в якості консервантів для подальших досліджень були обрані ніпагін та ніпазол. На сучасному ринку лікувальної косметичної продукції все більш поширеними стають засоби, які у своєму складі містять бактеріофаги, тому «Кемабен» може бути використаний в якості консерванту косметичних засобів з бактеріофагами.

Концентрацію обраних консервантів обґрунтовували згідно з методикою ДФУ (5.1.3. Ефективність антимікробних консервантів). Дослідні зразки інокулювали тест-мікроорганізмами *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger* та проводили дослідження щодо вивчення кількості життєздатних мікроорганізмів протягом 28 діб.

Ефективність консервантів у готовому лікарському засобі вважали задовільною, якщо в умовах випробування при зберіганні інокульованих зразків при заданій температурі протягом зазначених проміжків часу спостерігалось значне зменшення або не спостерігається збільшення, залежно від вимог до готового лікарського засобу, числа мікроорганізмів. Критерії оцінки, що показують зменшення числа мікроорганізмів за певний період часу, залежать від потрібного ступеня захисту готових лікарських засобів. Згідно з вимогами ДФУ препарати повинні відповідати критерію А або критерію В, якщо це є обґрунтованим.

Нами було проведено дослідження ефективності антимікробної консервальної дії антимікробних консервантів ніпагіну та ніпазолу в концентраціях 0,1 % та 0,2 % у гелях з бактеріофагом стафілококовим.

В результаті досліджень встановлено, що за ефективністю консервуючої дії критерію А ДФУ відповідав консервант метипарагідроксибензоат у концентрації 0,2 %. Пропілпарагідроксибензоат у концентраціях, що вивчались (0,1 % та 0,2 %), не відповідав вимогам ДФУ.

Таким чином, нами як консервант у складі розробленого гелю був обраний метилпарагідроксибензоат у концентрації 0,2 %, ефективність якого доведено фармакопейним методом. Також встановлено, що перспективним консервантом для створення косметичних засобів з бактеріофагами є суміш натрієвих солей метил- та пропілпарагідроксибензоату та діазолідинілсечовини під торговою назвою «Кемабен».

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РЕЖИМУ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ З ГЛЮКОЗОЮ І СОРБІТОЛОМ

Торхова Т.В., Здрайковська М.В., Радчук М.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

На якість інфузійних розчинів негативний вплив чинить багато зовнішніх і внутрішніх факторів навколишнього середовища, таких як світло, таро-закупорювальні засоби, можливі домішки, рН середовища, супутні субстанції та інші, в тому числі температурний фактор. Для забезпечення стабільності і вибору оптимального режиму стерилізації поліелектролітного інфузійного розчину, що містить іони натрію, калію, магнію, цинку, хлориди, фосфати, ацетати, глюкозу і сорбітол, нами були застосовані два режими стерилізації: фармакопейний парою під тиском при температурі 392-3940 К на протязі 480-720 секунд та не фармакопейний, який використовується в умовах фармацевтичних виробництв при температурі 3780 К на протязі 1800 секунд. Для цього були виготовлені 5 серій по 5 скляних контейнерів досліджуваного розчину, які стерилізували за фармакопейним методом, а також 5 серій по 5 скляних контейнерів, які були простерилізовані не фармакопейним методом. До і після стерилізації інфузійні розчини контролювали на кількісний склад, визначали показник світлопропускання, рН середовища, осмоляльність, оптичну густину та наявність механічних домішок. Дослідження виконані у нових скляних контейнерах марки МТО із застосуванням чорних гумових корків 52-369/1 та сірих гумових корків 52-369/6 на основі хлорбутилкаучука. В результаті дослідження було встановлено, що найбільш вагомими негативними змінами якості у досліджуваних поліелектролітних розчинах настають при стерилізації фармакопейним методом парою під тиском при температурі 392-3940 К на протязі 480-720 секунд. При цьому показник світлопропускання, як і показник рН, зменшується, розчин набуває слабо-жовтого забарвлення, проте інтенсивність забарвлення не перевищує забарвлення еталону. Кількісний вміст інгредієнтів, що входять до складу досліджуваного інфузійного розчину, та показник осмоляльності залишаються незмінними. При стерилізації не фармакопейним методом при температурі 3780 К на протязі 1800 секунд в меншій мірі, але також зменшується показник світлопропускання і рН, розчин набуває жовтуватого забарвлення, яке не перевищує забарвлення еталону. Кількісний вміст інгредієнтів, що входять до складу досліджуваного інфузійного розчину, та показник осмоляльності залишаються незмінними. Зміна забарвлення досліджуваних поліелектролітних розчинів з глюкозою і сорбітолом відбувається внаслідок утворення оксиметилфурфуролу та споріднених до нього сполук, тому, як вимагають ряд фармакопей, спектрофотометрично при довжині хвилі 220 нм і 282 - 284 нм у всіх серіях визначали ці сполуки. Максимум поглинання був зафіксований при 220 нм, що свідчить про утворення попередників деструкції глюкози – дезоксигексазонів, та при 282,4 нм, що свідчить про утворення внаслідок деструкції глюкози оксиметилфурфуролу та споріднених до нього сполук. Проте кількісний вміст продуктів деструкції глюкози не перевищував вимоги фармакопей. Визначення вмісту механічних домішок у досліджуваних поліелектролітних розчинах з глюкозою і сорбітолом показало, що більше механічних домішок спостерігається у серіях, які були стерилізовані за допомогою фармакопейного методу при температурі 392-3940 К на протязі 480-720 секунд, а при стерилізації за допомогою не фармакопейного режиму стерилізації при температурі 3780 К на протязі 1800 секунд механічні включення також спостерігаються, але в меншій кількості. Для стерилізації досліджуваного розчину можна застосовувати як фармакопейний, так і не фармакопейний режими стерилізації, проте перевагу слід давати не фармакопейному.

ВИКОРИСТАННЯ АЦЕТОСУКЦИНАТ ГІДРОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ ПРИ СТВОРЕННІ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Тригубчак О.В., Грошовий Т.А.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Для створення кишково-розчинних таблеток використовують метод плівкового покриття або введення спеціальних полімерних матеріалів у таблетну масу. При цьому виникає необхідність проведення стадій приготування плівкоутворюючого розчину і нанесення оболонки. Нами вивчалась можливість отримання кишково-розчинних таблеток методом прямого пресування.

Для виготовлення кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової до суміші таблетної маси вводили додатковий інгредієнт ацетосукцинат гідроксилметилцелюлози (Shin-Etsu AQOAT, розроблений фірмою Shin-Etsu Chemical Co, який використовується для створення кишково-розчинного і водного пролонгованого покриття). У дослідження включили три водорозчинні марки Shin – Etsu AQOAT, що відрізняються молекулярною масою і розчинністю в біологічних рідинах. Технологія таблеток здійснювалася за всіма правилами змішування без додаткового подрібнення. Отриману масу пресували на таблетній машині ударного типу.

Готові таблетки випробовували по основних фармако-технологічних показниках. Особливу увагу приділяли розпаданню таблеток кислоти ацетилсаліцилової в фосфатному буферному розчині 6,8 після їх стійкості 120 хвилин у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої. Резистентність таблеток до впливу кислотних чинників травного соку шлунку забезпечувалася за рахунок фізико-хімічних властивостей ацетосукцинат гідроксилметилцелюлози і сили зчеплення мікрочастинок інгредієнтів у масі таблетної засобу. Остання корегується відповідно до фізичних закономірностей механічної взаємодії поверхонь інгредієнтів таблетної маси. При порівнянні впливу вивчених ентеросолюбільних ефірів целюлози на розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової можна побудувати ранжований ряд переваг: AS-LF > AS-MF > AS-HF.

У результаті експериментальних досліджень встановлено, що визначальний вплив на однорідність маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової має AS-HF. Ентеросолюбільні ефіри целюлози марки AS-LF забезпечують менші значення відносного стандартного відхилення в порівнянні з AS-MF.

Одним з основних характеристик таблеток є їх стійкість до роздавлювання. Найбільшою механічною міцністю характеризуються таблетки кислоти ацетилсаліцилової, до складу яких входить AS-MF. Їм поступають таблетки з AS-LF. Найнижчі показники стійкості до роздавлювання відмічені при додаванні в таблетну масу AS-HF.

Механічна міцність також оцінюється за втратою в масі у відсотках від вихідної ваги таблеток. Після випробування таблеток кислоти ацетилсаліцилової на стиранисть вивчені сорти Shin-Etsu AQOAT можна записати у вигляді нерівності: AS-MF > AS-HF > AS-LF.

Проведені дослідження дозволили встановити вплив трьох марок Shin-Etsu AQOAT на розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової, однорідність маси, стійкість до роздавлювання і стиранисть. При використанні цих допоміжних речовин можна отримати кишково-розчинні таблетки методом прямого пресування. Дія ацетосукцинат гідроксилметилцелюлози спрямована на оптимізацію процесу виготовлення таблеток шляхом підвищення технологічності способу й покращення фармакотерапевтичних властивостей таблеток при досягненні кислоторезистентності готової лікарської форми.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИБАМКУ ПРИ РОЗРОБЦІ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Трунова Т.В., Крутських Т.В., Кухтенко О.С.
Національний фармацевтичний університет

На базі Національного фармацевтичного університету (м. Харків) була розроблена нова субстанція – дибамк (похідна N,N'-добензиламіда малонової кислоти), що проявляє яскраво виражену протисудомну і протиепілептичну активність. Завдяки своїй високій терапевтичній активності, малій кількості побічних ефектів і технологічним параметрам, дана субстанція є привабливою для розробки на її основі різних протиепілептичних лікарських препаратів.

На кафедрі промислової фармації НФаУ розроблено супозиторії з вмістом дибамку для лікування епілептичних захворювань. Нами був визначений оптимальний склад супозиторіїв, який крім дибамку мав макрогольну основу у співвідношенні макрогол 400/макрогол 1500 як 1 до 9 та емульгатор.

Згідно проведеним дослідженням було встановлено, що використання макрогольної основи в складі супозиторіїв найбільш доречно з точки зору кінетики вивільнення діючої речовини. Але введення дибамку в склад препарату по типу суспензії дещо знизить вивільнення гідрофобної субстанції в перші години прийому лікарського засобу. Нами було запропоновано подрібнити, і тим самим, зменшити частки дибамку в складі препарату, що дозволить прискорити процес вивільнення субстанції.

Нами було виготовлено чотири типи модельних зразків супозиторіїв на макрогольній основі з вмістом дибамку 0,3 г на супозиторій масою 2,0 г. Дибамк перед введенням в супозиторну основу подрібнювали та просіювали розподіляючи речовину на 4 фракції: 0,5 – 0,315 мм; 0,315 – 0,2 мм; 0,2 – 0,09 мм; менш 0,09 мм. Надалі модельні зразки супозиторіїв досліджували на кінетику вивільнення дибамку зі складу препарату.

Кінетику вивільнення визначали біофармацевтичними методами, використовуючи напівпроникну мембрану та буферний розчин. Кількість діючої речовини, що перейшла з супозиторної маси в розчин визначали за допомогою спектрофотометричного методу аналізу.

Згідно отриманих даних найкращу кінетику вивільнення мають супозиторії виготовлені з додаванням дибамку з розміром часток від 0,200 до 0,090 мм. Більший розмір часток (від 0,315 до 0,200 мм) знижує кінетику вивільнення дибамку на 10-20% в перші часи досліджу. Подальше зменшення розміру часток дибамку (менш ніж 0,09 мм) не покращує процес вивільнення субстанції. Це може бути обумовлено значною електростатичною властивістю субстанції, яка завдяки статичному заряду на поверхні часток об'єднується в агломерати, які, в свою чергу, знижують процес вивільнення.

Таким чином, на підставі проведених досліджень нами було визначено найбільш оптимальний розмір часток дибамку при розробці супозиторіїв. В подальших дослідженнях щодо визначення оптимального складу і технології супозиторіїв для лікування епілептичних захворювань ми будемо використовувати супозиторну основу з розміром часток від 0,200 до 0,090 мм.

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СУМІСНОСТІ ПРОЛІКІВ З КОНСЕРВАНТАМИ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ЗА АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Філімонова Н.І., Шакун О. А.

Національний фармацевтичний університет

Постійно здійснюваний мікробіологічний моніторинг переконливо свідчить про те, що технологічно обґрунтоване застосування представників існуючої групи консервантів у складі піномиючих косметичних засобів не завжди забезпечує стабільне збереження вихідного асептичного стану цих препаратів у перебігу клінічного використання лікарської форми. Останнє багатфакторно пов'язане з наступним: - кількісною обмеженістю вміщення консервантів у рецептуру косметичного засобу в рекомендованих концентраціях від 0,01 до 0,5 %, що не відповідає оптимуму їх МІК та МБК; - невідповідністю притаманних спектрів активності здійснюваному мікробному забрудненню; - залежністю запобігаючої деконтамінаційної активності від наявності у мікроорганізмів полірезистентності до антибіотиків та інших антимікробних хіміопрепаратів; - переважним технологічним застосуванням лікарських форм багатократного зовнішнього призначення (туби, флакони, тощо), що негативно впливає на асептичний стан препаратів.

У зв'язку з цим перспективним визнано сполучене, «попарне» використання консервантів з врахуванням синергійної різноплановості механізмів їх дії на відповідні мікроорганізми. Однак і при цьому технологічно забезпечується загальна концентрація суміщених консервантів у межах від 0,01 до 0,5 %, тобто концентрація кожного суміщення стає зменшеною у 2 рази, що може знайти негативне відображення у сумарному запобігаючому ефекті поєднаних консервантів. На відміну від цього прогнозовані переваги від композиційного суміщення відомих консервантів з проліками можуть полягати у наступному. По-перше, за притаманними технологічними ознаками досліджувані проліки кількісно придатні до залучення у рецептурний склад косметичних засобів у діючих концентраціях, не виявляючи антимікробної активності при асептичному і нейтральному показниках рН препарату. По-друге, відношені із структури проліків формальдегід та фенол за притаманними антимікробними властивостями відрізняються універсальним спектром мікробіцидної або мікробостатичної активності по відношенню до бактерій, грибів, складних вірусів, найпростіших. Переважна кількість з існуючої групи консервантів відрізняється більш менш обмеженими спектрами антимікробної активності. При визначенні параметрів раціонального суміщення між консервантами і проліками принципове значення набувало врахування їх вихідної метаболічної чутливості до кислотних або лужних показників рН. Останнє особливо стосується гексаметилентетраміну, що спрямовано відокремлює формальдегід у кислих, та фенілсаліцилату, який відокремлює фенол – відповідно у лужних показниках рН. На тлі останнього для фенілсаліцилату на синергійну сумісність залучені серед кислотних консервантів бензойна та саліцилова кислоти, парабене (4 – гідроксиметилпропіоновий ефір бензойної кислоти). Одночасно досліджена сумісність гексаметилентетраміну з декаметоксином, як представником ПАР, що застосовуються як антисептики та консерванти. За рекомендованим для застосування в якості консервантів парабене використаний в концентрації 0,4 % спиртового розчину, бензойна та саліцилова кислоти – у концентрації 0,05 % розчинів, декаметоксин відповідно у концентрації 0,01 % розчину. У свою чергу, на відповідне суміщення з чинними консервантами досліджувані проліки застосовані у оптимальних за антимікробною активністю концентраціях – фенілсаліцилат у дозі 30 мкг/мл та гексаметилентетрамін у дозі 40 мкг/мл.

СТВОРЕННЯ НОВОГО КАПСУЛЬОВАНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ

Цокало І.Є. Зайцев О.І.

Національний фармацевтичний університет

Характерними складовими існування людства в третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, надвеликі об'єми інформації, постійна психоемоційна напруга та невпевненість в майбутньому. Вплив цього комплексу негативних факторів на організм людини здійснюється, як правило, протягом тривалого часу, що часто призводить до стресу. На тлі стресу спостерігається підвищена втомлюваність, зниження працездатності, дратівливість, порушення сну, пригнічений настрій, втрата життєвих інтересів, немотивовані страхи, депресія. Тому існує значна потреба в лікарських препаратах - адаптогенах, які здатні підвищувати резистентність організму до стресу та інших складних умов навколишнього середовища.

Метою нашої роботи було створення комбінованого препарату адаптогенної дії на основі рослинної сировини – ехінацеї пурпурової в комбінації з бурштиною кислотою у формі твердих желатинових капсул.

Для розробки вказаної лікарської форми були вивчені основні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарських субстанцій. Низькі показники плинності та значна гігроскопічність субстанції рослинного походження потребували введення до складу лікарської форми ряду допоміжних речовин, які б забезпечили отримання маси для капсулювання з необхідними технологічними властивостями та одержання капсул, що відповідають вимогам ДФУ з усіх показників якості.

Були досліджені такі допоміжні речовини як: лактози моногідрат, кальцію гідрофосфат, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, натрію крохмаль гліколят, плаздон К 25, аеросил, магнію стеарат.

Визначено, що оптимальним наповнювачем для капсул із вмістом 0,2 г ехінацеї пурпурової (сухого екстракту) та 0,1 г кислоти бурштинової є кальцію гідрофосфат, що являє собою також фізіологічно цінне джерело кальцію та фосфору для організму людини.

Найкращі розпушуючі властивості для запропонованого препарату виявила натрію кроскармелоза, а зволоження інгредієнтів плаздоном К 25 дозволило отримати гранули достанької міцності для забезпечення одного з найважливіших показників для капсульованої лікарської форми – плинності.

Для забезпечення стабільності препарату протягом терміну зберігання та одержання оптимальних технологічних показників маси для капсулювання обрано аеросил з високими вологоадсорбуючими властивостями – силоїд марки AL1-FP.

Встановлені оптимальні співвідношення діючих речовин капсульованої лікарської форми до наповнювачів, розпушувачів та ковзких речовин.

Вивчення адаптогенної дії запропонованого препарату під умовною назвою „Ехінаян-капс” проводили у порівнянні з БАД «Ехінацея янтарна» виробництва фірми «Антивірал», Росія з вмістом 0,1 г ехінацеї пурпурової та 0,05 г кислоти бурштинової.

Результати фармакологічних досліджень свідчать, що запропонована нами композиція чинить адаптогенну дію, за якою переважає препарат порівняння. Це дозволяє вважати, що застосування комплексного препарату, який містить ехінацею в дозі 0,2 г та кислоту бурштинову в дозі 0,1 г, в клінічних умовах здатне підвищувати резистентність організму до стресу та інших складних умов навколишнього середовища.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК "СЕДАВІТ®"

Шалата В.Я., Сур С.В.

АТ «Галичфарм», Корпорація «Артеріум»

Одним з ефективних лікарських засобів для профілактики та лікування функціональних розладів центральної нервової системи є лікарський засіб Седавіт®, розчин, виробництва АТ "Галичфарм" корпорації "Артеріум, що має седативну та анксиолітичну дію. Фармакологічна дія препарату обумовлена властивостями компонентів, які входять до його складу - комплексного екстракту (з кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої, шишок хмелю) та вітамінів. Біологічно-активні речовини вказаних рослин є компонентами ферментних систем, які беруть участь в окисно-відновних процесах і позитивно впливають на функціонування нервової і серцево-судинної систем, усувають почуття страху, психічне напруження. Піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆) та нікотинамід (вітамін РР), що є складовими лікарського засобу, нормалізують функціонування центральної і периферичної нервової системи, беруть участь у процесах тканинного дихання, жирового і вуглеводного обмінів.

Метою нашої роботи було створення твердої лікарської форми лікарського засобу Седавіт® у вигляді таблеток, яка б не містила спирту, забезпечувала точність дозування та зручність в зберіганні і застосуванні у порівнянні з Седавіт®, розчином.

Першою задачею розробки складу та технології виробництва таблеток Седавіт® було отримання комплексного густого чи сухого екстракту з кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої, шишок хмелю, який можна було б вводити до складу таблеток. На основі фармацевтичної розробки, що полягала у проведенні досліджень щодо вибору виду та концентрації екстрагенту, температурних та часових режимів екстракції та упарювання було розроблено технологію отримання вказаного комплексного густого екстракту.

Одним з найважливіших етапів розробки був вибір складу та співвідношення допоміжних речовин методом математичного планування експерименту, в якому досліджувався вплив різних груп та видів допоміжних речовин на фармако-технологічні характеристики таблеток. При цьому вивчались такі групи допоміжні речовини, як розпушуючі, зв'язувальні, ковзні, структуроутворюючі та інші. На етапі розробки твердої лікарської форми було проведено дослідження щодо вибору зволожувача таблетної маси та його концентрації, способу введення активних та допоміжних речовин, режимів і термінів перемішування таблетної маси та процесу її сушіння. Правильно підібраний гранулометричний склад дозволив забезпечити точність дозування та однорідність маси на стадії таблетування.

Таким чином, в результаті проведеної фармацевтичної розробки з використанням методів математичного планування, було створено таблетки Седавіт®.

НАПРАВЛЕННЫЙ БИОСИНТЕЗ ИНГИБИТОРА ГЛИКОЗИДАЗ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СУБСТАНЦИИ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Шарова Н. Ю.

ГНУ ВНИИ пищевых ароматизаторов, кислот и красителей
Российской академии сельскохозяйственных наук

Микробные ингибиторы ферментов выполняют специфические функции в обменных процессах клетки и обладают рядом свойств, в силу которых они могут быть применены в медицинской и пищевой биотехнологии. Ингибиторы гликозидаз вызывают научный и практический интерес вследствие их высокого подавляющего действия на активность ферментов – биокатализаторов гидролиза крахмалов, декстринов и других углеводов. Продуктами реакции являются низкомолекулярные сахара, непосредственно вовлекаемые клетками биологического объекта в более сложные биохимические превращения. Так, применительно к человеческому организму, уровень глюкозы в крови – это основной показатель контроля углеводного баланса, нарушение которого ведет к возникновению диабета, ожирения, гипергликемии и др. По данным всемирной организации здравоохранения сахарный диабет по распространенности занимает второе место в мире. Специфические ингибиторы амилаз являются удобными тестами для анализа биохимических функций амилитических ферментов. По сравнению с растительными, животными и синтезированными химическим путем микробные ингибиторы отличаются количественным разнообразием и широким спектром действия на различные гликозидазы. Изученные к настоящему времени ингибиторы гликозидаз в основном являются вторичными метаболитами актиномицетов рода *Streptomyces*. Ступенчатый отбор культур из коллекции актиномицетов ГНУ ВНИИПАКК Россельхозакадемии (Россия) позволил получить ряд новых штаммов, которые обладают способностью синтезировать ингибиторы свиной панкреатической α -амилазы, выбор которой обусловлен подобием её специфичности действия панкреатической амилазе из организма человека. Среди селекционированных штаммов наибольшую активность в отношении указанного выше фермента показали продуценты *Streptomyces lucensis* S 665 и *Streptomyces violaceus* S 20. Наибольший уровень активности ингибитора панкреатической α -амилазы в культуральной жидкости достигался при культивировании продуцентов на питательных средах, содержащих гидролизаты кукурузного крахмала со степенью гидролиза, соответствующей декстрозному эквиваленту 20-30 % - для *Streptomyces lucensis* S 665 и 30-40 % - для *Streptomyces violaceus* S 20. Производство ингибитора происходило только при наличии в питательной среде органического источника азота, и именно, соевой муки. Результаты исследований влияния макро- и микроэлементов на биосинтез ингибитора амилаз показали, что на стадии приготовления посевного материала наибольший эффект на продуктивность биосинтеза целевого метаболита в конечном результате оказывает комплексное влияние ионов натрия (или калия) и кальция в составе соответственно солей соляной и угольной кислот. Введение в питательную среду натрия, калия и магния (NaCl , KCl и MgSO_4) на стадии ферментации повышало продуктивность биосинтеза ингибитора амилаз в 1,2-1,4 раза по сравнению с контролем (среда без макро- и микроэлементов). Ионы меди и цинка не влияли на биосинтез ингибитора панкреатической α -амилазы при культивировании исследуемых штаммов актиномицетов. На основании проведенных исследований разработаны составы питательных сред для продуктивного биосинтеза ингибитора панкреатической α -амилазы, при ферментации которых в условиях опытно-промышленной установки достигнуты следующие ингибиторные активности, ИЕ/см³: 3700±50 - для *Streptomyces lucensis* S 665 и 3500±20 - для *Streptomyces violaceus* S 20. Срав-

нительный анализ полученных нами данных с активностями, достигнутыми другими продуцентами ингибиторов амилаз (по литературным источникам) позволил установить общие закономерности биосинтеза ингибиторов, а именно, необходимость наличия в питательной среде в определенных соотношениях полисахаридов и органического источника азота. Главное преимущество селекционированных в институте штаммов заключается в способности на сравнительно несложной по составу оптимизированной среде синтезировать целевые вещества с активностью на уровне и выше известных за рубежом продуцентов, которые синтезируют ингибиторы гликозидаз. Полученные нативные растворы представляли собой окрашенные и непрозрачные жидкости, содержащие редуцирующие сахара, белок, имеющие слабокислое или нейтральное значение pH. С учетом полученных данных разработан способ выделения целевого продукта, включающий ультрафильтрацию, концентрирование, депигментацию, высушивание, измельчение и стандартизацию ингибиторной активности полученного препарата. Оценка состава препаратов ингибитора гликозидаз показала, что они на 85-87 % состоят из веществ углеводной природы и на 7-8 % - из веществ с аминогруппами, содержащих α -1,2- и α -1,4-гликозидные, двойные связи, что характерно для известных ингибиторов псевдосахаридной природы. Полученные препараты не теряли ингибиторной активности и сохраняли её практически на 100 % при хранении в течение 12 месяцев, проявляли устойчивость к изменению pH и температуры в широком интервале значений (соответственно 2-8 ед. pH и 20-200 °C). Изучение биохимических свойств ингибиторов гликозидаз позволило выявить наряду со сравнительно высокой подавляющей активностью в отношении панкреатической α -амилазы родство и к микробным ферментам, а именно α -амилазе *Bacillus subtilis*, глюкоамилазе *Aspergillus awamori* и комплексу гликозидаз, синтезируемых микромицетом *Aspergillus niger* (α -амилаза, глюкоамилаза, мальтаза, декстриназа). Для проверки гипогликемического действия ингибитора проведены исследования на лабораторных животных (крысах) *in vivo*. Пероральное введение ингибитора гликозидаз в дозе 0,5 г/(кг массы крысы) на фоне углеводной нагрузки крахмалом в дозе 3,0 г/(кг массы крысы) вызывало у опытных животных снижение уровня глюкозы в крови на 40-60 % без изменений в поведении и общем состоянии животных. Колебания уровня глюкозы в крови крыс были незначительными в отличие от таковых при нагрузке крахмалом без ингибитора. Эти факты, на наш взгляд, связаны со снижением активности ферментов желудочно-кишечного тракта, участвующих в переваривании полисахаридов под действием ингибитора. Термостабильность и гипогликемическое действие выделенного ингибитора позволило предположить возможность его применения в качестве биологически активной лекарственной субстанции и пищевой добавки специального назначения в функциональных продуктах диетического направления. На основе ингибитора гликозидаз разработаны рецептуры двух комплексных пищевых добавок Люцентин и Виолацентин, содержащих цитрат калия и мальтодекстрин. Их испытания в хлебопечении показали, что физико-химические показатели хлеба, выпеченного из теста, содержащего ингибитор гликозидаз, соответствовали действующей нормативной документации. По сравнению с контролем (без ингибитора) опытные образцы хлеба содержали меньше глюкозы (на 3,8-3,9 %), что создает возможность получения хлебобулочного продукта с более низким гликемическим индексом, чем традиционные хлебобулочные изделия.

Таким образом, разработана технология направленного биосинтеза и выделения ингибитора гликозидаз – субстанции для создания лекарственной формы и ингредиента для пищевых продуктов диетического направления, что создает перспективу расширения ассортимента лечебно-профилактических средств для «гликомодуляции» за счет веществ с принципиально иным механизмом действия, чем известные антидиабетические средства.

ЭКСТРАКЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СЕМЯН АМАРАНТА СВЕРХКРИТИЧЕСКИМ ФЛЮИДОМ

Шершнёв Д.О., Куншенко Б.Б., Чуешов В.И., Куншенко Б.В.
Одесский государственный медицинский университет,
Одесский национальный политехнический университет,
Национальный фармацевтический университет

Разработка и внедрение прогрессивных химико-технологических процессов, сберегающих энергетические, материальные и трудовые ресурсы, использующих замкнутые технологические циклы, является актуальной задачей.

В литературе описано много примеров использования различных хлорфторсодержащих хладонов (11, 12, 22, 114 и др.) для экстракции биологически активных веществ из растительного сырья. Причём эти хладоны используются в качестве жидкого растворителя. Применение их для проведения сверхкритической экстракции нецелесообразно, так как для всех используемых хладонов критическая температура выше 100 °С. Это делает невозможным сверхкритическую экстракцию легко разлагающихся при повышенной температуре биологически активных веществ.

Нами предложен способ экстракции масла амаранта с использованием в качестве экстрагента хладона-23 в докритическом и сверхкритическом состоянии. Применение хладона-23 в сверхкритическом состоянии ($T_{кр.} < 27\text{ }^{\circ}\text{C}$; $P_{кр.} < 4,7\text{ МПа}$) позволяет проводить докритическую и сверхкритическую экстракцию БАВ при низких температурах.

Принципиальная схема экстракции хладоном-23 амарантового масла, представленная на рисунке 1, является RESS-процессом (Rapid Expansion of Supercritical Solutions).

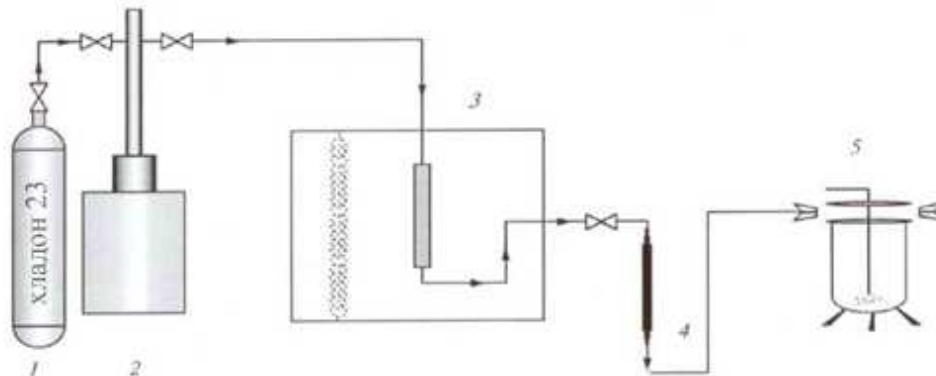


Рисунок 1. Принципиальная схема RESS-процесса экстракции:

- 1 – баллон с хладоном-23; 2 – насос высокого давления;
- 3 – экстрактор высокого давления;
- 4 – обогреваемый рестриктор; 5 – сборник амарантового масла

Температура и давление экстракции варьировались в интервале 20 – 80 °С и 4,0 – 6,0 МПа соответственно, что позволило исследовать процесс экстракции хладоном-23 как в докритическом, так и в сверхкритическом состоянии. Изменение давления и температуры в до- и сверхкритических областях использовалось нами для регулирования сольватирующей и экстрагирующей способности хладона.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК

Штейнгатт М.В., Гук И.А., Бочарова И.А., Черняков Ю.В., Шакин Е.С.

ООО «ФАРМА СТАРТ»

Производство таблетированных лекарственных средств немислимо без применения вспомогательных веществ, которые придают лекарственному средству товароведческие и биофармацевтические показатели, присущие данной лекарственной форме и обеспечивают возможность ее получения, транспортировки, хранения и применения. Фармакологическая активность лекарственного вещества определяет его дозу в таблетке. Выбор массы таблеток, содержание и номенклатура вспомогательных веществ вторичны. Роль каждого вспомогательного вещества в производстве и свойствах таблеток известна из учебников и литературы. Однако, разнообразие технологических, фармакологических, химических свойств лекарственных субстанций не позволяет столь прямолинейно характеризовать функцию каждого вспомогательного вещества, а в составе таблеток, особенно при использовании различного оборудования при их производстве. В большинстве случаев каждое вещество выполняет несколько функций в составе таблеток, что делает популярным одновременное использование для одной цели нескольких совершенно различных вспомогательных веществ. Этот выбор очень субъективен и в этой работе мы бы хотели рассмотреть на примере наполнителей один объединяющий подход к выбору и прогнозированию свойств в составе таблеток.

Известно, что все твердые вещества могут быть при температуре производства и хранения двух типов – кристаллические и аморфные. Только малая часть веществ может одновременно содержать обе фазы. Наиболее надежный способ определения кристалличности – рентгеноструктурный анализ. Мы изучили кристалличность большинства вспомогательных и многих лекарственных веществ, как по собственным экспериментам, так и по различным литературным, патентным источникам и базам данных. Анализ дифрактограмм и технологических свойств позволяет сделать выводы, что кристаллические вещества обладают, в большинстве своем, более высокой прочностью и хрупкостью изготовленных из них таблеток, аморфные вещества придают меньшую прочность, но более высокую пластичность таблеткам. Конечно, имеются исключения - есть кристаллические вещества с высокой прочностью и пластичностью таблеток и аморфные вещества с высокой прочностью и пластичностью, среди кристаллических веществ много веществ с малой прочностью и пластичностью. Дифрактограмма кристаллического вещества позволяет оценить прессуемость и хрупкость кристаллов.

Литературные данные говорят о том, что для обеспечения необходимых физико-механических свойств таблеток необходимо, чтобы в составе были, как аморфные, так и кристаллические вещества. Анализ продукции, выпускаемой ведущими мировыми фирмам, а также наши собственные разработки показали, что для таблеток, содержащих до 50 % кристаллических лекарственных субстанций, комбинированные наполнители составляют 30-40 % от массы таблетки. В этой смеси 10-15 % должно быть кристаллического наполнителя, а остальное - смесь веществ, имеющих аморфную структуру. Для таблеток, в которых содержится 70-80 % действующего вещества с кристаллической структурой целесообразно использовать вспомогательные вещества только аморфной структуры. Если это действующее вещество имеет аморфную природу, то соответственно необходимо использование кристаллических вспомогательных веществ.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З ВАЖКОРОЗЧИННИМИ СУБСТАНЦІЯМИ

*Щиковський О.Е., ** Крутських Т.В.,*Шаламай А.С.

*ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», **НФаУ

При розробці лікарських засобів дослідники досить часто мають справу з важкорозчинним у водневому середовищі субстанціями препаратів. Як свідчать провідні фармакопеї світу (EP, USP, JP та інш.) - одна з трьох субстанції лікарських речовин, як правило, є важкорозчинною або зовсім нерозчинною у воді.

За даними американської фармацевтичної літератури відомо, що на протязі останніх десятиліть при розробці нового лікарського засобу більше ніж 41 % невдач було пов'язано з тим, що нова активна субстанція мала погані біофармацевтичні властивості, насамперед, через погану розчинність у воді.

В зв'язку з цим, метою нашої роботи стала розробка складу та пошук технологічних методів виробництва препаратів з важкорозчинними субстанціями німодипіну (дигідропіридин) та рилузол (бензотіазол), поставивши першочерговим завданням збільшення ступеня розчинення активної речовини у водних середовищах *in vitro*, наближених за фармакопеєю до фізіологічних.

Німодипін жовтий кристалічний порошок, внаслідок особливостей гідрофобності (ліпофільності) та кристалічної будови субстанції нерозчинний у воді, помірно розчинний у спирті. Препарат застосовується для профілактики та лікування цереброваскулярної недостатності та хронічних порушень мозкового кровообігу.

Рилузол білий, злегка жовтуватий порошок, також через ліпофільні властивості молекули, помірно розчинний у 0,1 М соляній кислоті та дуже слабо у воді та 0,1 М натрію гідрооксиді, проте досить добре - в органічних розчинниках та спиртах. Препарат застосовується для лікування бічного аміотрофічного склерозу (БАС).

Нами досліджено розчинність та ліпофільність цих субстанції в різних розчинниках, дані наведені у таблиці.

Таблиця розчинності субстанцій рилузол та німодипін

Субстанція	Розчинність, мг/мл				log P, розподілення октанол/вода
	вода	диметилсульфоксид	етанол 96 %	метанол	
Рилузол, М.м 270,66	14,0	27,0	>25	>40	3,6
Німодипін, М.м 418,45	$24,3 \times 10^{-3}$	41,85	4,2	62,5	3,05

В наслідок тривалої фармацевтичної розробки було підбрано склад та розроблено технології отримання препарату з субстанції рилузолу - Боризол, таблетки по 50 мг та препарату з субстанції німодипіну - Німодипін, таблетки по 30 мг.

У відповідності до статті ДФУ „Розчинність” вивчено розчинність препарату Боризол у середовищі 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (рН 1,2), ацетатному буфері (рН 4,5), фосфатному буфері (рН 6,8). За цим тестом здійснювалось дослідження зразків препарату Боризол, отриманих різними технологічними методами, тобто: у випадку зменшення розміру частинок субстанції шляхом їх перекристалізації та мікроподрібнення; внаслідок підбору кі-

лькості дезентиранту; з використанням у якості носія субстанції допоміжної речовини мікрористалічної целюлози та кальцію гідрофосфату безводного; в залежності вивільнення субстанції рилузол з таблетки від зусилля пресування; при різній кількості нанесеного плівкового покриття на ядро таблетки. У середовищі ацетатного буферного розчину (рН 4,5) коефіцієнт подібності між профілями вивільнення препарату Боризол, таблетки по 50 мг, розробленого складу та референтного препарату Рілутек, таблетки по 50 мг дорівнює 51,45 %, у середовищі фосфатного буферного розчину (рН 6,8) коефіцієнт подібності є 63,00 % та у середовищі 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої розчиняються більше 85 % рилузолу протягом перших 15 хвилин випробування. Отримані профілі розчинення препаратів Боризол, таблетки по 50 мг та референтного препарату Рілутек, таблетки по 50 мг в усіх трьох середовищах є подібними, значення коефіцієнтів подібності входять в межі від 50 до 100 % (відповідно до Настанови 42-7.1:2005 “Дослідження біодоступності та біоеквівалентності”).

При розробці препарату Німодипін, таблетки по 30 мг підбирався склад препарату та технологія виготовлення комплексу субстанції нимодипіну та полівінілпіролідону К25 враховуючи вміст активної речовини та допоміжних речовин і, насамперед, полівінілпіролідону К25 у відомому брендовому препараті фірми Байєр – Німотоп. Підібране співвідношення цих компонентів в зразках таблеток тестувалось також за тестом розчинення і це дозволило знайти оптимальний склад препарату. Розчинення розробленого препарату Німодипін, таблетки по 30 мг у середовищі – суміш 2-пропанол Р - 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (1 : 4) відповідає референтному препарату Німотоп та складає 98,0 % за 45 хвилин.

На сьогоднішній день продовжуються дослідження покращення розчинності субстанції німодипіну шляхом утворення твердої дисперсії субстанції з допоміжними речовинами такими як співрозчинники (поліетиленгліколь, етанол), сурфактанти (твін-80, натрію лаурілсульфат), комплексоутворюючі (циклодекстрини, ПВП). При цьому використовуючи наступні технологічні методи: мікроподрібнення, компактування, екструзія, спільне розчинення та сушка у розпилювальній сушарці (моделювання процесу). Попередні результати експериментів свідчать про ефективність цих технологічних методів для покращення розчинності субстанції німодипін у складі лікарського препарату.

Таким чином, можна створити технологію виготовлення препаратів з досить ліпофільними субстанціями завдяки підбору допоміжних речовин з властивостями модуляторів розчинення. Можливість покращення розчинності активної субстанції і залежить, насамперед, від складу допоміжних речовин та технології виготовлення препаратів. Підвищення ступеню розчинення субстанцій рилузолу та німодипіну у складі таблетованих форм відбувається завдяки фізико-хімічним властивостям допоміжних речовин, здатності активних субстанцій вступати в певну фізико-хімічну взаємодію (солюбілізація, комплексоутворення та інш.) з допоміжними компонентами препаратів при визначених їх співвідношеннях, а також завдяки тісному механо-хімічному контакту компонентів.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА НАСТОЙКИ ПОЛИНУ ГІРКОГО

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

Настоянка полину (*Artemisia absinthium*) є добре відомим препаратом, який має широкий спектр фармакологічної дії. Механізм дії препарату обумовлений подразненням чутливих нервових закінчень – смакових рецепторів слизових оболонок порожнини рота, язика, що рефлекторним шляхом викликає посилення секреції шлункового соку, підвищення апетиту, покращання процесу травлення.

Полину настойку призначають при гіпоацидних та анацидних гастритах, анорексії, пов'язаних із захворюваннями нервової системи, перенесеними оперативними втручаннями, інфекційними хворобами, впливом хімічних та інших факторів.

У своєму складі настойка полину гіркового містить гіркі сесквітерпенові лактони: абсинтин і анабсинтин, матрицин, артабсин, артабін, арабсин, кетопеленозіди А і В, оксипеленозід; ефірне масло (до 2%), у складі якого туйон, туйол, азулен, ефіри туйілового спирту; флавоноїд артемизетин; дубильні речовини; сапоніни; лігнани; органічні кислоти: оцетову, янтарну, яблучну; вітамін С, каротин.

На більшості фармацевтичних підприємств настойку полину отримують методом класичної мацерації або перколяції. Однак ці методи є мало ефективними, потребують значних витрат часу, ступінь використання сировини низький.

Інтенсифікувати процес екстрагування можна за допомогою метода фільтраційної екстракції, який дозволяє переробляти більш тонко подрібнену рослинну сировину. Спосіб заснований на принципах розчинення та фронтального змиву речовини з високорозвиненої поверхні подрібненого рослинного матеріалу у динамічно нерівноважних умовах. Це дозволяє суттєво скоротити час екстрагування (до 5-6 годин), збільшити вихід екстрактивних речовин.

У технології, розробленої на принципі фільтраційної екстракції батарея перколяторів замінюється на один фільтраційний екстрактор, на якому механізовані процеси завантаження-вивантаження сировини. Завдяки цьому зменшуються витрати людської праці та використовується площа виробничої ділянки.

Вакуум-фільтраційну екстракцію проводили в лабораторній установці. Близько 10 г трави полину (точна наважка) подрібненого та просіяного крізь сито з розміром отворів 0,5мм, поміщали у воронку екстрактору і порційно додавали розраховану кількість 70% спирту етилового у співвідношенні 1:5 (з урахуванням коефіцієнту поглинання сировини 2,5). Екстрагування вели при включеній мішалці. Кожний злив отримували протягом години. Швидкість обертання 100 об/хв. Екстракт збирали у приймач.

Визначали об'єм отриманого продукту і у разі необхідності додавали потрібну кількість екстрагенту. Отриману настойку залишали у холодильнику на 2 доби для очищення. Після чого витяг фільтрували крізь паперовий фільтр у приймач. В отриманій настійці визначали вміст екстрактивних речовин.

Дослідження показали, що при обраному методі екстракції вихід екстрактивних речовин збільшився на 5% у порівнянні з методом класичної мацерації.

Крім того нами було досліджено основні показники якості продукту і розроблено технологічну схему виробництва настійки полину гіркового за запропонованою технологією.

ДОСЛІДЖЕННЯ В ОБЛАСТІ СТВОРЕННЯ ЕМУЛЬСІЙНИХ КРЕМОВИХ ОСНОВ

Юрченко В.Є., Половко Н.П., Ліга А.С.
Національний фармацевтичний університет

Одним із важливих етапів розробки лікарського засобу є вибір оптимальної основи. Основа повинна забезпечувати стабільність лікарської субстанції, сприяти її швидкому вивільненню, при необхідності пролонгувати терапевтичний ефект, не виявляти токсичної дії. Крім цього до основ м'яких лікарських форм (МЛФ) висувається цілий ряд вимог. В наш час спостерігається заміна жирових мазевих основ на емульсійні. Це пов'язано з цілим рядом привабливих властивостей якими володіють емульсійні основи. Насамперед таких як легкість нанесення, поглинання шкірою; вони не залишають на ній жирного блиску, більш повно та рівномірно вивільнюють лікарські речовини; володіють помірними осмотичними властивостями. Крім того емульсійні основи позитивно впливають на стан шкіри, забезпечуючи зволожуючий, пом'якшуючий, захисний та інші ефекти.

Речовини, що входять до складу основи м'яких лікарських засобів повинні задовольняти цілому ряду вимог: бути безпечними та індиферентними по відношенню до шкіри, хімічно сумісними з лікарськими речовинами, мати задовільні споживчі характеристики, бути економічно доступними тощо.

Одним із обов'язкових компонентів емульсійних основ є емульгатори. Вони не тільки забезпечують стабільність емульсії, та впливають на структурно-механічні властивості МЛФ, відомо, що емульгатори підвищують біодоступність лікарської субстанції. В наш час з'явилося досить значна кількість емульгаторів, та емульгуючих комплексів. Тому метою нашої роботи було створення емульсійних кремкових основ з використанням таких емульгаторів як ПЕГ-400 олеат, ПЕГ-400 стеарат та Естер П, стеарол, комплексу «Ліподерм 4/1». Крім того при виборі оптимального комплексу емульгаторів також використовували цетилстеариловий спирт, моностеарат гліцерину, віск емульсійний, Т-2, триетаноламіна стеарат, які досить широко використовуються в складі лікарських та косметичних засобів на основі емульсій.

Критеріями вибору оптимальної емульсійної основи була їх стабільність, яку визначали за показниками термостабільності та колоїдної стабільності, рН, показники в'язкості, органолептичні та сенсорні властивості.

За результатами досліджень обрано оптимальну номенклатуру та співвідношення емульгаторів. Визначено, що при сумісному використанні таких емульгаторів як ПЕГ-400 олеату та ПЕГ-400 стеарату можливо значно понизити сумарний вміст емульгаторів в складі емульсійних основ. Експериментально визначено, що емульгуючу суміш «Крем-база №4» раціонально використовувати в складі емульсійних основ в співвідношенні 2:1 з воском емульсійним. Емульгатор Т-2 утворює стабільні емульсії у поєднанні з триетаноламіна стеаратом. Апробовані рецептури містять до 15% масляної фази.

Незважаючи на незначну кількість масляних компонентів, розроблені основи за реологічними параметрами та сенсорними властивостями не поступаються кремам з більш високим вмістом масляної фази. Значна кількість води в складі емульсії підвищує дисперсність гідрофобних речовин, сприяє легкому нанесенню та поглинанню шкірою крему, сприяє його зволожуючій та охолоджуючій дії.

Отримані результати будуть в подальшому використані при розробці складу емульсійної основи крему для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодекозом.