

**Федеральное агентство по здравоохранению  
и социальному развитию**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия**

**Разработка, исследование  
и маркетинг новой фармацевтической  
продукции**

***Сборник научных трудов***

***Выпуск 61***

**Пятигорск  
2006**

УДК 615(063)

ББК 52.82

Р 17

**Печатается по решению Учёного совета  
Пятигорской государственной фармацевтической академии**

**Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / Пятигорская гос. фармац. акад. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – 632 с.**

ISBN 5-94122-024-3

**В очередной межвузовский сборник вошли работы, выполненные в Пятигорской государственной фармацевтической академии, а также в других вузах и НИИ различных регионов России. В настоящем издании широко представлены работы по изучению лекарственной флоры, обобщён опыт различных регионов по организации фармацевтической деятельности; значительное место уделено фармакологическим исследованиям, проблемам разработки БАД.**

**Редколлегия:**

проф. *Вергейчик Е.Н.* (отв. редактор), д. фармац. наук  
проф. *Гаврилин М.В.*, д. фармац. наук  
проф. *Беликов В.Г.*, д. фармац. наук  
проф. *Погорелов В.И.*, канд. фармац. наук  
проф. *Челомбитько В.А.*, д. фармац. наук  
проф. *Оганесян Э.Т.*, д. фармац. наук  
проф. *Гацан В.В.*, д. фармац. наук  
проф. *Ивашев М.Н.*, д. мед. наук  
проф. *Шульженко В.И.*, д. филол. наук

5-94122-024-3

© Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2006

© Коллектив авторов, 2006

**Сборник посвящается 125-летию  
со дня рождения выдающегося российского  
учёного, академика  
Александра Павловича Орехова**

## **Предисловие**

Начало 2006 года ознаменовалось тем, что в России началась реализация крупнейших национальных проектов, два из которых – здравоохранение, а также науку и образование можно считать основными. В условиях любой экономической или общественно-политической ситуации только здоровая нация может решать различные задачи. Вместе с тем подъём национальной экономики возможен только при условии создания новых технологий и при наличии квалифицированных кадров. В этой связи выход в свет очередного сборника трудов *«Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»* представляет собой определённую веху.

Сборник содержит 344 статьи, авторами которых являются 663 исследователя из 81 различных вузов, НИИ и учреждений практического здравоохранения. Отраднен тот факт, что 3 публикации представляют исследователей из ближнего зарубежья, некогда активно сотрудничавших с российскими коллегами.

Представленные работы охватывают все традиционные направления фармацевтических исследований. Оценивая публикации этого года, следует отметить, что значительно увеличился объём работ, посвящённых проблемам фармацевтического и токсикологического анализа. Анализ тематики работ показал, что фармацевтический анализ уже не представляется нам без современных методов анализа, в него всё шире внедряются и совсем новые методы, например, капиллярный электрофорез. Характерно, что в данном разделе выпуска представлено много работ, выполненных в классических университетах.

Начало реализации крупнейшего за последние годы проекта по лекарственному обеспечению отдельных категорий граждан также потребовало от исследователей активного научного поиска. Однако и статьи, посвящённые другим вопросам, отличаются глубиной, чёткой постановкой целей и задач, а полученные результаты направлены на решение практических задач, стоящих перед нашей отраслью.



Редакционный совет просит все предложения и замечания, связанные с изданием настоящего сборника направлять в научно-информационный отдел Пятигорской государственной фармацевтической академии по адресу: nio@helios.ru или по факсу (8793) 32-33-36.

**Фармакогностическое  
и ботаническое  
изучение лекарственных растений**

УДК 582.776.6:581.45`81`6

А.А. Акопов, Н.И. Богаевская, А.И. Ситков

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Сравнительное морфолого-анатомическое изучение кипрея холодного, кипрея горного, энотеры двулетней и хамериона колхидского

В настоящее время отмечено увеличение заболеваний гепатобилиарной системы, для лечения которых применяются различные лекарственные средства, полученные синтетическим путём (флумецинол) и растительного происхождения (карсил, ЛИВ-52, билигинин). Широкое распространение заболеваний гепатобилиарной системы делает актуальной задачу поиска новых и расширения арсенала существующих гепатопротекторных фитопрепаратов.

Перспективными в этом отношении являются растения семейства кипрейные, имеющие широкий набор биологически активных веществ.

Растения семейства *Onagraceae* (кипрейные) на Северном Кавказе представлены достаточно широко. Многие виды сем. Кипрейные являются кормовыми растениями и прекрасными медоносами (виды *Chamerion*, *Cirscaea*, *Ludwigia*, *Oenothera*, *Epilobium*). Некоторые растения являются пищевыми. Так, корни энотеры двулетней (*Oenothera biennis* L.; syn. *Onagra biennis* (L.) Scop.) употребляются в салатах в сыром или в отварном виде. Так же как салаты, используют листья кипрея сродного (*E. tetragonum* L.) и хамериона колхидского.

Существуют данные о применении некоторых видов семейства кипрейных в народной медицине в качестве общеукрепляющего средства, для лечения бессонницы и заболеваний органов пищеварения.

Отвары из корней используют для лечения туберкулёза и респираторных инфекций, при гидроцефалии и отёчности в области таза, при ожирении кишечника. Настои из листьев проявляет седативное действие при неврологических заболеваниях сердца и как противосудорожное, всю надземную часть или цветки применяют в гомотопии. Для ряда растений выявлена антибактериальная активность в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Однако, несмотря на широкое применение в народной медицине, виды этого семейства довольно слабо изучены в химическом отношении и не применяются в официальной медицине (за исключением кипрея). Согласно литературным данным, некоторые представители этого рода имеют богатый состав фенольных соединений. Для всех исследованных растений характерно наличие 3-гликозидов флавонов. Из них чаще всего встречаются 3-рамнозиды кверцетина и мирицина, реже – кемпферола. Из дубильных веществ характерны гликозиды галловой и эллаговой кислот, что говорит о наличии гидролизуемых полифенолов. Для родов *Epilobium* и *Oenothera* характерно присутствие сапонинов тритерпеновой группы, производных дреаловой и олеаноловой кислот.

Богатый химический состав, широкое распространение в дикорастущей флоре и значительная сырьевая масса делает эти растения перспективными в качестве объектов для введения в медицинскую практику.

В качестве объектов исследования были выбраны четыре вида, широко распространённые на Северном Кавказе: кипрей холодный (*Epilobium algidum* Bieb.), кипрей горный (*Epilobium montanum* L.), энотера (ослиник) двулетняя (*Oenothera biennis* L.) и хамерион колхидский (*Chamerion colchicum*). Предварительные исследования выявили наличие в них флавоноидов, антоцианов, фенолокислот, полисахаридов, аминокислот и микроэлементов, оказывающих влияние на обменные процессы. Извлечения из растений показали высокую антибактериальную, антиоксидантную, противовоспалительную и гепатопротекторную активности. Однако представители этого семейства имеют близкие морфологические признаки сырья, что затрудняет идентификацию.

С целью поиска диагностических признаков сырья этих видов был предпринят комплекс работ по сравнительному морфолого-анатомическому исследованию травы. В результате исследований было выявлено, что, несмотря на высокую степень близости морфолого-анатомических признаков, наиболее характерными являются:

- наличие сосочковидных выростов и грубобородавчатых волосков на эпидермисе листа хамериона колхидского;
- наличие слабобородавчатых волосков на поверхности листа кипрея холодного;
- на верхушках зубцов листьев кипрея горного встречаются гидатоды;
- наличие одноклеточных головчатых волосков на поверхности листа кипрея горного и энотеры двулетней;
- наличие простых многоклеточных волосков с закругленной терминальной клеткой на поверхности листа энотеры двулетней.

Общими для обоих видов являются: присутствие рафид сигарообразной формы в мезофилле листа, локализация дубильных веществ около устьиц, тетрацитный тип устьичного аппарата. Выявленные признаки позволяют точно идентифицировать растения, что является необходимым условием при составлении нормативной документации на эти виды сырья.

**Библиографический список**

1. Вульф, Е.В. Мировые ресурсы полезных растений: Справочник / Вульф Е.В., Малеева О.Ф. – Л.: Наука, 1969. – 564 с.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. - Л.: Наука, 1987. - 326 с.
3. Флора СССР. - М. - Л.: Издательство Академии Наук СССР, 1941. – Т. X. – 673 с.

УДК 615.32.07:006.034

**И.А. Баландина, В.Л. Багирова, Е.Л. Ковалева****Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва****Разработка раздела по лекарственному растительному сырью  
для Государственной фармакопеи России XII издания**

Прогресс современной химической науки, позволяющей производить высококачественные синтетические лекарственные средства, не снижает интерес к препаратам растительного происхождения. Наблюдается постоянная тенденция неуклонного возрастания их популярности на рынке лекарственных препаратов во всём мире, что находит объяснение в особенностях их действия на организм человека.

Как показывают проведённые информационно-аналитические исследования, все ведущие фармакопеи мира – Американская, Европейская, Британская, Японская, а также Итальянская, Французская, Китайская, Чешская включают статьи, характеризующие методы анализа растительного сырья, а также монографии на отдельные виды лекарственного растительного сырья. Авторы новой *Государственной фармакопеи Украины* заявляют о необходимости разработки отдельного *Дополнения*, включающего монографии на растительное сырьё и *Общие фармакопейные статьи* на лекарственное растительное сырьё и средства, гармонизированные с ведущими фармакопеями и документами ВОЗ.

Все отечественные фармакопеи, начиная с первого издания 1866 года и кончая ГФХI 1987 года издания, включали общие, а также частные статьи на растительное сырьё, продукты его переработки, готовые лекарственные средства растительного происхождения. Следует иметь в виду, что все российские фармакопеи, которые опирались на большой исторический опыт применения растительных лекарственных средств, всегда учитывали опыт зарубежных фармакопей в вопросах анализа растительного сырья. В России, помимо лекарственных средств из растительного сырья, продуктов его переработки, большое развитие получило использование лекарственного растительного сырья и сборов в народной и научной медицине для приготовления настоев и отваров, что нашло отражение в более углублённом анализе цельного, измельчённого растительного сырья и порошка, введении таких числовых показателей, как измельчённость, ситовой анализ, содержание частиц, изменивших окраску, и других. Особенностью сырьевой базы России является использование растительного сырья не только от культивируемых растений, как в большинстве зарубежных стран, но в значительных количествах – от дикорастущих растений, часто эндемических или характерных только для флоры России. Указанные особенности использования лекарственных средств растительного происхождения находят своё отражение и в решении вопросов о выборе адекватных методов анализа лекарственного растительного сырья в РФ.

В действующую ГФХI вошли общие статьи, посвящённые методам анализа лекарственного растительного сырья различных морфологических групп и сборов, правилам приёмки лекарственного растительного сырья и методам отбора проб. Специфические для лекарственного растительного сырья методы анализа описаны в общих статьях по определению подлинности, измельчённости и содержанию примесей, определению степени заражённости амбарными вредителями. Техника микроскопического и микрохимического анализа лекарственного растительного сырья подробно описана для каждой из морфологических групп для цельного, измельчённого сырья и порошка, что позволяет применять их для анализа сырья «ангро» и фасованной продукции растительного сырья и сборов. Общие статьи по определению влажности, содержания дубильных веществ, эфирного масла, экстрактивных веществ вошли в ГФХI так же, как они предусмотрены в ведущих фармакопеях.

Вошедшие во второй выпуск ГФХI 83 частные статьи на лекарственное растительное сырьё включили требования к качеству цельного сырья, в 54 статьях также и на измельчённое сырьё, в 8 статьях – на порошок. В период с 1992 по 2000 гг. фирмы-производители вносили (до введения в практику фармакопейных статей предприятий). Изменения в частные статьи ГФХI (86 изменений) по различным разделам, в первую очередь тем, которые необходимы для введения в практику новых видов фасованной продукции лекарственного растительного сырья, впервые включали иллюстрации к разделу «Микроскопия» для объективизации диагностических признаков, описанных в разделе для цельного, измельчённого сырья и порошка. Важное значение имеет тот факт, что в ряд частных статей для обеспечения качества и повышения уровня стандартизации введены хроматографические методики идентификации биологически активных веществ, а также современные физико-химические методики количественного определения биологически активных веществ.

Массив нормативной документации на лекарственное растительное сырьё в действующем *Государственном реестре лекарственных средств* включает в настоящее время, помимо частных статей в ГФХІ, также ФС и ВФС на отдельные виды растительного сырья, всего свыше 250 наименований. В последние годы введены в действие нормативные документы фармакопейного уровня на такие виды лекарственного растительного сырья, как хмеля соплодия, донника трава, маакии амурской древесина, гибискуса цветки, сабельника корневища, сосны кедровой сибирской семена и целый ряд других. Для всех вновь вводимых видов лекарственного растительного сырья предусмотрено обязательное включение хроматографических методик (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ) для идентификации биологически активных веществ и количественного определения индивидуальных или суммы биологически активных веществ, ответственных за терапевтическую активность.

В ГФХІІ планируется включить все общие фармакопейные статьи, предусмотренные ГФХІ для лекарственного растительного сырья с учётом дополнений и уточнений в плане гармонизации с ведущими зарубежными фармакопеями. Дополнительно будут включены статьи по определению содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и по методам микробиологического контроля лекарственных растительных средств. Актуальной является разработка общей статьи, характеризующей методы анализа новой формы фасовки порошкового растительного сырья – фильтр-пакетов. До настоящего времени отечественное растительное сырьё не анализировалось по содержанию тяжёлых металлов, как это предусмотрено в зарубежных фармакопеях. Данную проблему следует рассматривать в связи с вопросами гармонизации с ведущими мировыми фармакопеями и ввести этот показатель в перечень обязательных показателей качества для лекарственного растительного сырья.

Перечень частных фармакопейных статей, планируемых для включения в ГФХІІ, будет ограничен видами лекарственного растительного сырья из ГФХІ, наиболее востребованными и обеспеченными показателями качества, которые анализируются по современным физико-химическим методикам анализа с приоритетным использованием международных стандартов. Кроме того, будут включены частные статьи на лекарственное растительное сырьё, разработанные на базе ФС, ВФС и ФСЦ, уровень требований которых также приближается к уровню требований ведущих фармакопей.

Одновременно следует иметь в виду, что в вопросах выбора показателей и методик анализа лекарственных средств растительного происхождения основным является принцип сквозной стандартизации от лекарственного сырья до субстанции (экстракта) и конечного продукта. В связи с этим опасно простое копирование требований и показателей качества на лекарственное растительное сырьё из Европейской Фармакопеи для тех видов сырья, на которые имеются нормативные документы в РФ, поскольку возникает препятствие для производителей готовых лекарственных средств, ориентирующихся на методы анализа исходного сырья.

В *Приложении* к частным статьям на отдельные виды лекарственного растительного сырья планируется подготовить Атлас диагностических признаков под микроскопом для цельного, измельчённого растительного сырья и порошка.

УДК 615.322:543.544

**В.Н. Бубенчикова, Т.В. Сень, Н.Ф. Гончаров**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Изучение флавоноидов травы иссопа лекарственного методом ВЭЖХ**

Иссоп лекарственный – *Hyssopus officinalis* Linn. – многолетнее травянистое растение или полукустарник семейства яснотковых (*Lamiaceae*). Основными действующими веществами травы иссопа лекарственного наряду с эфирными маслами являются фенольные соединения, а именно, сумма флавоноидов, которая обуславливает диуретическое, противовоспалительное действие [2].

**Цель работы** заключалась в изучении флавоноидов в траве иссопа лекарственного методом ВЭЖХ.

**Объектом исследования** явилась трава иссопа лекарственного, собранная в ботаническом саду КГМУ в 2002-2004 гг. в период массового цветения растений.

**Методы исследования.** Для исследования траву иссопа лекарственного измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстия 2 мм по ГОСТ 214-83. 10,0 сырья помещали в колбу объёмом 250 мл, прибавляли 50 мл 70% спирта этилового, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спирто-водной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объём 70% спиртом этиловым до метки (исследуемый раствор). Параллельно готовили серию 0,05% растворов стандартных образцов (СО) фенольных соединений в 70% спирте этиловом.

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSON» (Франция) (модель 305) с ручным инжектором RHEODYNE-7125 (USA) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования, используя программу Мультихром для «Windows» [1,3]. Детектирование проводилось с помощью УФ детектора GILSON UV-VIS (модель 151). Хроматографическая колонка PLATINUM EPS C 18 100

А, 4,6×250 мм с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза – смесь метанол-вода-концентрированная фосфорная кислота в соотношении 40:60:5. Скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин, рабочая длина волны – 254 нм, объём пробы – 20,0 мкл, температура колонки – комнатная, продолжительность анализа – 93,18 мин.

Идентификацию разделённых веществ проводили путём сопоставления времен удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, с временами удерживания стандартных растворов.

Методом внутренней нормализации определено относительное содержание отдельных идентифицированных флавоноидных соединений в исследуемом образце.

**Результаты.** В результате проведённых исследований в траве иссопа лекарственного идентифицировано 10 соединений, отнесённых к флавоноидам. Результаты исследования представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Характеристика флавоноидных веществ, выделенных из травы иссопа лекарственного**

Вещество	Время удерживания, мин	Количественное соотношение, %
Диосмин	8,56	12,31
Витексин	13,34	4,05
Хризозеиол	17,04	1,83
Гиперозид	27,10	1,49
Рутин	28,86	1,40
Гесперидин	33,32	0,03
Виценин	40,23	0,14
Кверцетин	69,67	0,01
Лютеолин	85,69	0,02
Апигенин	92,81	0,01

Из данных таблицы видно, что флавоноидные соединения представлены как агликонами, так и гликозидами. Среди агликонов идентифицированы: лютеолин, кверцетин, апигенин, хризозеиол. Флавоноидные гликозиды представлены как С-гликозидами (витексин, виценин), так и О-гликозидами (гиперозид, рутин, гесперидин, диосмин). Преобладающими среди флавоноидных соединений являются диосмин, витексин.

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что трава иссопа лекарственного содержит комплекс флавоноидных соединений. Методом ВЭЖХ установлен компонентный состав флавоноидов, которые представлены 10 соединениями, 9 из которых идентифицированы впервые.

#### **Библиографический список**

1. Бандюкова, В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды / В.А. Бандюкова // Химия природных соединений. - 1983. - № 3. - С. 263-273.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. - Л., 1987. - С. 29-30.
3. Свободные фенолкарбоновые кислоты видов семейства Ericaceae флоры Сибири и Дальнего Востока России / М.В. Белоусов, В.П. Грахов, Т.П. Березовская и др. // Растительные ресурсы. - 1999. - Вып. 3. - С. 74-81.

УДК 615.32:582.711.711].07

**Н.Н. Вдовенко-Мартынова, С.Н. Степанюк**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Разработка показателей подлинности и доброкачественности травы лабазника вязолистного**

Лабазник вязолистный – *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim – многолетнее травянистое растение семейства Rosaceae. С древнейших времен сырьё лабазника вязолистного применяют в народной медицине по широкому спектру показаний. Цветки лабазника вязолистного в настоящее время разрешены к применению в медицине в форме отваров и настоев в качестве средства для лечения воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Фармакологические исследования извлечений из цветков и надземной части лабазника вязолистного показали наличие седативной, антикоагулянтной, цитостатической, гепатопротекторной и гипогликемической активности [2].

Учитывая природные ресурсы *F. ulmaria* можно сказать, что это одно из перспективных травянистых растений России. Этот вид является одним из доминантов сырых и заболочивающихся лугов. Химический состав травы *F. ulmaria* представлен фенольными соединениями, среди которых обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, фенолгликозиды, халконы, органические кислоты [1,2]. Фенольные соединения обуславливают противовоспалительное, ранозаживляющее действие.

Объектом исследования являлась воздушно-сухая надземная часть лабазника вязолистного, заготовленная в регионе Северного Кавказа в 2000-2004 гг. в период массового цветения растений. Для установления показа-

телей подлинности сырья проводился макроскопический и микроскопический анализ по методикам, изложенным в ГФ XI [3]. В результате макроскопического анализа были определены внешние признаки сырья: цельные или частично измельчённые побеги. Стебли длиной до 15 см, прямые, тонкие, цилиндрические с неглубокими бороздками. Стеблевые листья очередные, мельчающие к соцветию, прерывисто-перистые, с многочисленными продолговатыми или перисто-рассеченными листочками, со вставочными листочками. Конечный листочек крупнее, расчленен на 3-5 долей. Вставочные листочки острозубчатые. Листья тёмно-зелёные, сверху голые, снизу по жилкам тонко-бело-войлочно-опушенные. Цветки мелкие, жёлто-белые из 5 обратнойцевидных лепестков, собранные в крупные густые метельчатые соцветия. В результате микроскопического анализа были установлены диагностические признаки: в мезофилле листа присутствуют друзы оксалата кальция; волоски двух типов: простые (одноклеточные, прямые, гладкие в форме конуса), встречающиеся по краю листовой пластинки и многочисленные тонкие, длинные, одноклеточные, извилистые с гладкой поверхностью; эпидермис чашелистиков извилистостенный с бугорчатой поверхностью, на наружной стороне наблюдаются одноклеточные, остроконечные, извилистые волоски; эпидермис лепестков слабо извилистостенный, с верхней стороны бугорчатый, с нижней – гладкий; пыльца мелкая, шаровидная, с пятнистой поверхностью.

С целью стандартизации сырья нами разработаны методики качественного и количественного определения основной группы биологически активных веществ – флавоноидов, установлены товароведческие показатели, характеризующие качество сырья. Разработаны оптимальные условия количественного определения суммы флавоноидов в траве лабазника вязолистного. В результате проведённых исследований были найдены следующие условия: степень измельчённости сырья – 3 мм, время экстракции – 1 час, экстрагент – 96% спирт этиловый, соотношение сырья к экстрагенту – 1:100. Изучена полнота процесса гидролиза флавоноидов в зависимости от концентрации кислоты и времени гидролиза. Полнота гидролиза контролировалась хроматографически. Количество 10% раствора кислоты хлороводородной, необходимое для гидролиза, определённое после эксперимента, составляет 2 мл в 100 мл 96% спирта этилового.

Для разработки методики количественного определения флавоноидов были изучены спектры спиртовых извлечений из сырья, спектральные характеристики продуктов взаимодействия флавоноидов с извлечениями с алюминия хлоридом (III). Дифференциальный спектр спиртового извлечения из сырья после кислотного гидролиза и добавления алюминия хлорида (III) имеет максимум поглощения, совпадающий с максимумом дифференциального спектра комплекса кверцетина с тем же реактивом при  $420 \pm 2$  нм. Исследуемая область спектра достаточно удалена от спектров поглощения сопутствующих веществ. В качестве раствора сравнения использовали извлечение без добавления алюминия хлорида (III), что позволило выделить полосу поглощения комплекса флавоноидов с алюминия хлоридом (III). Экспериментально установлено, что достаточным для комплексообразования является 3 мл 2% раствора алюминия хлорида (III) и время – 30 минут. Методика воспроизводима, не требует больших затрат времени. Результаты исследований обработаны статистически в соответствии с требованиями ГФ. Относительная погрешность определения с 95% вероятностью не превышает 3,74%.

Для качественного анализа флавоноидов в траве лабазника вязолистного использовали метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ). Хроматографирование извлечения, полученного после гидролиза при количественном определении, проводили на пластинках «Силуфол» в системе растворителей бензол – этилацетат – уксусная кислота (8:5:2). В качестве достоверного образца использовали 0,1% раствор СО кверцетина. На основании полученных результатов были установлены числовые показатели, характеризующие качество сырья: сумма флавоноидов в пересчёте на кверцетин – не менее 1%, влажность – не более 12%, золы общей – не более 10%, золы, нерастворимой в 10% растворе хлороводородной кислоты – не более 3%, органические примеси – не более 1%, минеральные примеси – не более 0,5%.

#### **Библиографический список**

4. *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование.* – Л.: Наука, 1987. – 326 с.
1. *Применение лабазника вязолистного в медицине и опыт поиска наиболее продуктивных популяций / Н.Б.Фадеев, А.П. Ефремов, Л.Н. Зайко и др. // Интродукция нетрадиционных и редких сельскохозяйственных растений: Материалы III Междунар. науч.-произв. конф. 14-19 июня 2000 г. – Пенза, 2000. – С. 274-275.*
2. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - 400 с.*

УДК 615.322:546].074:543.42

**Д.Д. Винюков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### **Микроэлементный состав травы полыни однолетней (*Artemisia annua* L.)**

Полынь однолетняя *Artemisia annua* L. сем. Asteraceae – перспективное лекарственное растение. Надземная часть её издавна использовалась в китайской, тибетской и монгольской медицине. Самые ранние упоминания о

применении полыни однолетней были обнаружены в древних рецептах, найденных в могиле Mawangdui династии Ханьшуй в 168 году до н.э. Водные и спиртовые извлечения из надземной части этого растения ингибируют рост возбудителя сибирской язвы, эфирное масло обладает выраженной противотуберкулезной, бактерицидной и антифунгальной активностями [1]. Из надземной части выделены сесквитерпеновые лактоны: артемизинин, дигидро-артемизинин, эпидеоксиартеануин, диокси-артемизинин, артемизининовая и дигидро-артемизининовая и кислоты. Эти лактоны в эксперименте и при клинических испытаниях проявили высокую эффективность при лечении малярии, они также активны в отношении возбудителя описторхоза [3]. Также эти лактоны проявляют выраженную антиульцерогенную и цитотоксическую активности [4]. Сам артемизинин может применяться как противомалярийное средство против лекарственно-стойких видов малярийного плазмодия.

Польнь однолетняя – однолетнее растение высотой 30-200 см. На территории Кавказских Минеральных Вод произрастает в долинах предгорий, а также на равнине на залежах, в пойме реки Подкумок, около жилья, в садах как сорное и рудеральное растение.

Как известно, в растениях, кроме биологически активных соединений, содержатся минеральные вещества. Сведений по их содержанию в полыни однолетней обнаружено недостаточно.

Известно, что микроэлементы могут быть активаторами или ингибиторами процессов роста, развития растений и регуляции их продуктивности; выступать как компоненты ферментных систем или их кофакторов; недостаток или избыток микроэлементов приводит к ряду эндемий [5].

Из встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека, при этом 15 из них (железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий) признаны эссенциальными, т.е. жизненно необходимыми.

Растения также служат лучшим источником макро- и микроэлементов и оказывают несомненный терапевтический эффект в лечении человека и животных, так как минеральные вещества находятся в них в наиболее доступной и усвояемой форме и в наборе, свойственном живой природе в целом.

Следовательно, определение элементного состава надземной части полыни однолетней представляет интерес для оценки возможности её использования.

Для исследования траву полыни однолетней заготавливали в фазу цветения в конце августа 2004 г. в местах естественного обитания в пойме реки Подкумок.

Определение проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии на приборе ДФС-8-1. В настоящее время этот метод является наиболее популярным методом прикладной аналитической химии. Прибор состоит из двух частей – испарителя и атомизатора, которые представляют собой графитовые трубки, нагреваемые электрическим током. В испарителе производится испарение помещенной в него пробы. Пары пробы, содержащие в том числе анализируемый элемент, потоком аргона, продувающего печь, переносятся в атомизатор. Через атомизатор пропускается пучок света, и по поглощению на определенной длине волны определяется содержание элемента.

Результаты определения представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Элементный состав травы полыни однолетней**

Элемент	Содержание, мг/кг	Элемент	Содержание, мг/кг
Никель	0,003	Серебро	0,000024
Кобальт	0,001	Титан	0,11
Ванадий	0,0012	Марганец	0,165
Молибден	0,0022	Хром	0,007
Медь	0,014	Барий	0,06
Свинец	0,0011	Цирконий	0,01
Цинк	0,21	Бериллий	0,000015
Стронций	0,1	Литий	0,0017
Галий	0,00023	Фосфор	7
Железо	2,2	Бор	0,04
Калий	33	Натрий	1,2
Кальций	7	Магний	3,4
Алюминий	1,1	Кремний	5,6

Как видно из табл. 1, в исследуемом образце нами обнаружены 26 элементов.

Следует отметить высокое содержание меди, марганца, лития и фосфора, цинка, железа, калия, кальция, кремния, магния, натрия, циркония, бора, титана, относящихся к жизненно необходимым элементам. Известно, что фосфор входит в состав аденозинтрифосфорной кислоты, таким образом, занимает центральное место в процессах обмена веществ и энергетическом обмене.

Биологическая роль хрома связана с его участием в регуляции углеводного и липидного обменов. Он также является активатором фосфоглюкомутазы, трипсина и других ферментов. Марганец является активатором окислительно-восстановительных процессов. Медь, железо и цинк являются компонентами многих ферментов и белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах [4].

Таким образом, трава полыни однолетней является ценным источником эссенциальных микро- и макроэлементов.

#### **Библиографический список**

1. *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae.* - СПб., 1992.
2. *Содержание артемизинина в Artemisia annua L.* / А.И. Шретер, К.С. Рыбалко, О.А. Коновалова и др. // *Раст. ресурсы.* - 1988. - Т. 24. - Вып. 1. - С. 66-72.
3. *Dias P.C., Foglio M.A., Possenti A. et al. Antiulcerogenic activity of crude ethanolic extract and some fractions obtained from aerial parts of Artemisia annua L.* / *Phytotherapy Research.* – 2001. – V. 15. - P. 670-675.
4. *Алексеевко, В.А. Химические элементы в окружающей среде и развитие организмов / В.А. Алексеевко // Геохимия биосферы: Материалы 2-го Междунар. совещ. - Новороссийск, 1999. - С. 106-111.*
5. *Кабата-Пендиас, А. Микроэлементы в почвах и растениях / Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. - М., 1989.*

УДК 615.322:582.998.1].074:543.544.943.3.062

**Д.Д. Винюков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Определение количественного содержания артемизинина в траве полыни однолетней методом тонкослойной хроматографии**

Практически все методы количественного определения артемизинина выполняются с использованием ВЭЖХ и масс-спектрологии [2,3].

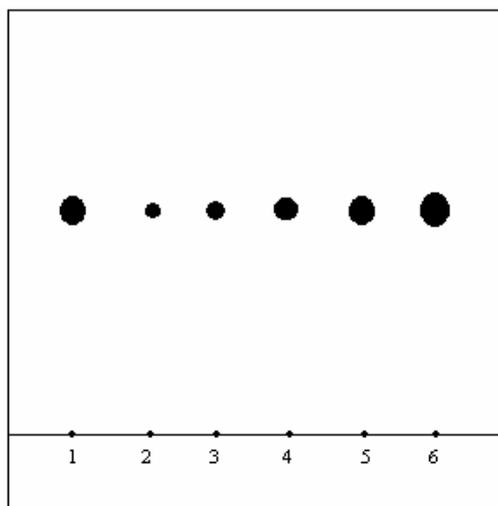
Нами была разработана методика количественного определения с помощью тонкослойной хроматографии с использованием стандартных разведений артемизинина и визуальным сравнением интенсивности окраски и площади пятен. Преимуществом данной методики является экономичность и быстрота выполнения.

Для достоверности результатов параллельно проводили количественное определение артемизинина в исследуемом образце методом йодометрии.

Определение проводили следующим образом: 1 г измельченной надземной части п. однолетней, собранной в фазу цветения, настаивали в течение 30 минут с 10 мл ацетона при периодическом взбалтывании. Полученное извлечение фильтровали и повторяли экстракцию 3 раза. Затем объединяли все извлечения и упаривали на водяной бане до объема 1 мл и наносили на пластинку (Silufol) микропипеткой 0,04 мл. На эту же пластинку наносили растворы артемизинина разной концентрации, объемом по 0,04 мл, пластинку высушивали на воздухе, затем хроматографировали в системе этилацетат – гексан (9:2), хроматограмму обрабатывали смесью этилового спирта, концентрированной серной кислоты, концентрированной уксусной кислоты и анисового альдегида (170:10:20:1), а затем нагревали при 100°C в течение 2-3 минут [1]. Пятна артемизинина ( $R_f$  0,55) окрашиваются в ярко-розовый цвет (рис. 1).

Также для достоверности проводили определение артемизинина в извлечении методом йодиметрии. Для чего 0,1 мл ранее полученного извлечения наносили на пластинку сплошной полосой и хроматографировали в системе этилацетат – гексан (9:2), затем зону артемизинина вырезали и элюировали трихлорметаном. Трихлорметан количественно переносили в колбу с притёртой пробкой, отгоняли трихлорметан полностью и наливали в колбу в следующей последовательности: 1% раствор калия иодида и 5% раствор кислоты серной по 10 мл, закрывали пробкой и, перемешав, помещали в тёмное место на 30 минут. По истечении 30 минут в колбу добавляли 3 капли раствора крахмала и титровали 0,001 М раствором натрия тиосульфата, до обесцвечивания раствора. 1 мл 0,001 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,00014115 г артемизинина.

При визуальном сравнении размера и интенсивности окраски пятна артемизинина в исследуемом образце пятнами стандартных разведений артемизинина определили приблизительное содержание артемизинина в надземной части п. однолетней, которое составило 0,07%, так как пятно № 1 и пятно № 5 по объёму и интенсивности окраски оказались идентичными (рис. 1). При йодиметрическом определении содержание артемизинина в исследуемом образце составило 0,07126%.



**Рисунок 1 –Хроматограмма исследуемого образца: 1. Исследуемый образец; 2. Раствор артемизинина 0,01% (0,04 мл); 3. Раствор артемизинина 0,03% (0,04 мл); 4. Раствор артемизинина 0,06% (0,04 мл); 5. Раствор артемизинина 0,07% (0,04 мл); 6. Раствор артемизинина 0,08% (0,04 мл)**

Таким образом, разработанный нами экспресс метод определения содержания артемизинина является достаточно достоверным и простым в исполнении.

#### **Библиографический список**

1. Винюков, Д.Д. Разработка методики оценки качества сырья полыни однолетней по содержанию суммы сесквитерпеновых лактонов / Д.Д. Винюков, Д.А. Коновалов // *Современные проблемы фармакологии и фармации: Материалы научной конференции.* - Новосибирск, 2005. – С. 290-291.
2. Woerdenbag H.J., Bos R., Salomons M.C., et al. Central properties of the essential oil and the crude ethanol extract from aerial parts of *Artemisia annua* L. / *Flavour Fragr. J.* - 1993. - Vol. 8. - P. 131-137.
3. Haynes R.K., Vonwiller S.C. Progress in the research of artemisinin and its analogues as antimalarials / *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 1994. - Vol. 88 (suppl. 1). - P. 23-26.

УДК 615.32:582.998.1:581.4'8

**Л.А. Водорезова, И.В. Жемчугова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Морфолого-анатомическое и ресурсоведческое исследование полыни сантониковой**

Полынь сантониковая – *Artemisia santonica* Waldst. et Kit. является характерным представителем полиморфного вида *Artemisia maritima* L. subsp. *monogyna* (Waldst. et Kit.), подрода *Seriphidium*, рода *Artemisia* L., сем. *Asteraceae*. Подрод *Seriphidium* богат видовым разнообразием сантонинсодержащих полыней, одной из которых является *Artemisia cina* Berg. ex Poljak. – известный источник сантонина.

П. сантониковая широко распространена в европейской части России, на Кавказе. Издавна используется в народной медицине при бронхиальной астме, аменорее, в качестве детоксикационного средства. Настой и настойка полыни обладают антигельминтной, фитонцидной и бактериостатической активностью. Соцветия полыни широко используются в ветеринарии в качестве антигельминтного средства [1].

Цель исследования – выявление морфолого-анатомических особенностей надземной части полыни сантониковой с последующим их использованием в диагностике данного вида, а также изучение перспективных зарослей п. сантониковой и определение урожайности.

Для морфолого-анатомического исследования были взяты гербарные образцы п. сантониковой, собранные в различных районах Северного Кавказа в период массовой бутонизации.

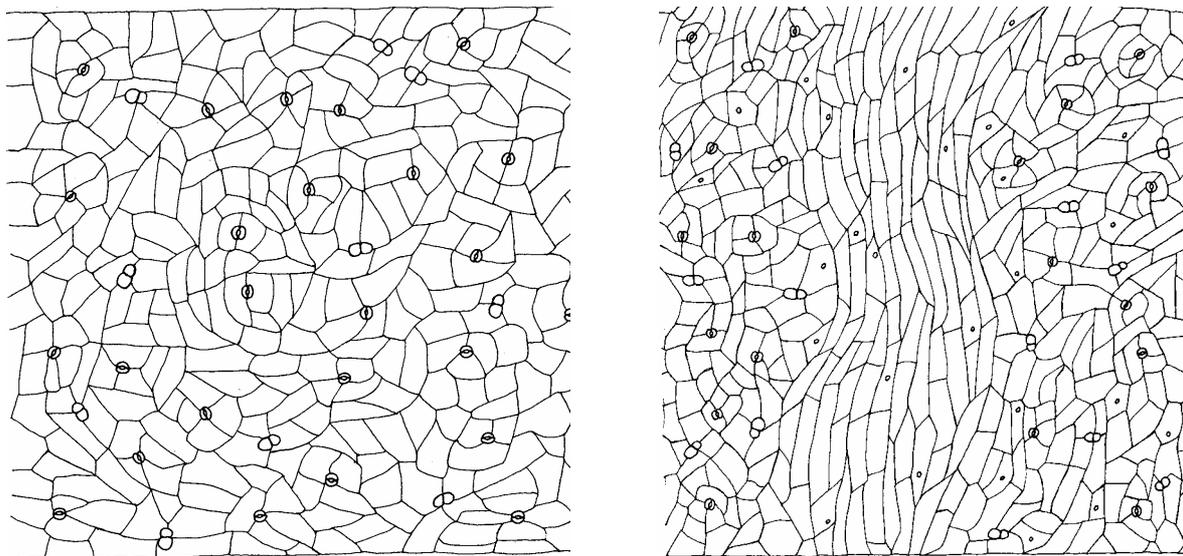
П. сантониковая – многолетнее растение, сероватое, густо паутинисто-волосистое. Корень деревянистый, вертикальный, развивающий приподнимающиеся многолетние побеги. Плодоносящих стеблей 12-20, они пря-

мые, тонкие, жёсткие, 30-40 (50) см высотой, в верхней половине ветвистые, с косо вверх направленными поникающими веточками.

Лист вегетативных побегов и нижние стеблевые листья длинночерешковые, 2-4 см длиной, листовая пластинка продолговато-яйцевидная, дважды перисторассечённая; средние стеблевые листья сидячие, самые верхние – прицветные, простые, линейные. Корзинки на ножках, узкоколокольчатые, 3-4 мм длиной, поникающие в метельчатом соцветии; листочки обертки по краю широко пленчато окаймлённые, наружные – овальные, по спинке опушенные, внутренние – продолговатые, сверху слабоволосистые, гладкие; цветков в числе 3-4, обычно пурпурово-красные [2].

Для изучения были взяты верхние части цветоносных побегов до 20-25 см длиной. Изучали морфолого-анатомические особенности листьев, стеблей, наружных листочков обертки корзинки, венчиков цветков. Анализ микропрепаратов проводили по методике ГФ XI [3]. Приготовленные микропрепараты изучали с помощью микроскопов «Биолам-С» (ув.  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 90$ ) и интерференциального микроскопа «Biolar» с помощью фотонасадки МФН-11 (ув.  $\times 70$ ,  $\times 100$ ).

Изучение микропрепарата дорзовентрального амфистоматического листа показало, что его покровная ткань представлена верхней и нижней эпидермой. Форма антиклинальных стенок многоугольных основных клеток верхней эпидермы слабоизвилистая, нижней эпидермы – прямая. Устьица аномоцитного типа окружены тремя-пятью клетками эпидермы и расположены с обеих сторон листа. Листья густо опушены волосками и покрыты железками. Среди волосков преобладают кроющие многоклеточные и однорядные с поперечно расположенной конечной клеткой. По форме ножка волосков трёх-четырёхгранная, двуклеточная; нижняя клетка ножки более высокая.

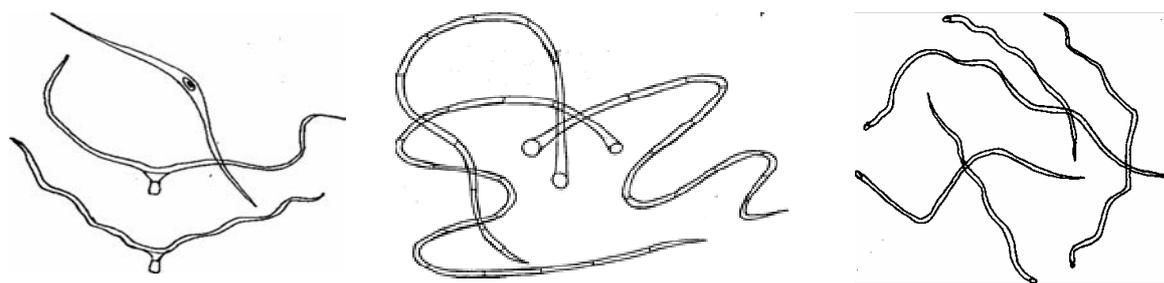


**Рисунок 1 – Эпидерма листа п. сантониковой: А – верхняя эпидерма; Б – нижняя эпидерма; 1 – собственно эпидермальные клетки; 2 – замыкающие клетки устьиц; 3 – железки**

На клетках верхней и нижней эпидермы листа имеются бичевидные волоски, состоящие из длинных прямостенных клеток, с заострением на конце. Обе поверхности листа густо покрыты простыми одноклеточными волосками. Значительное их количество находится у края листа.

Желёзки с эфирным маслом находятся на эпидермисе с обеих сторон листа. Желёзки двух типов. Мелкие секреторные желёзки расположены как на нижней, так и на верхней эпидермах. Они сидячие, двуклеточные. Крупные желёзки в основном встречаются на нижней эпидерме. Они овальные, погружены в углубления эпидермы. Секреторные клетки находятся на короткой ножке и расположены в два ряда и четыре яруса.

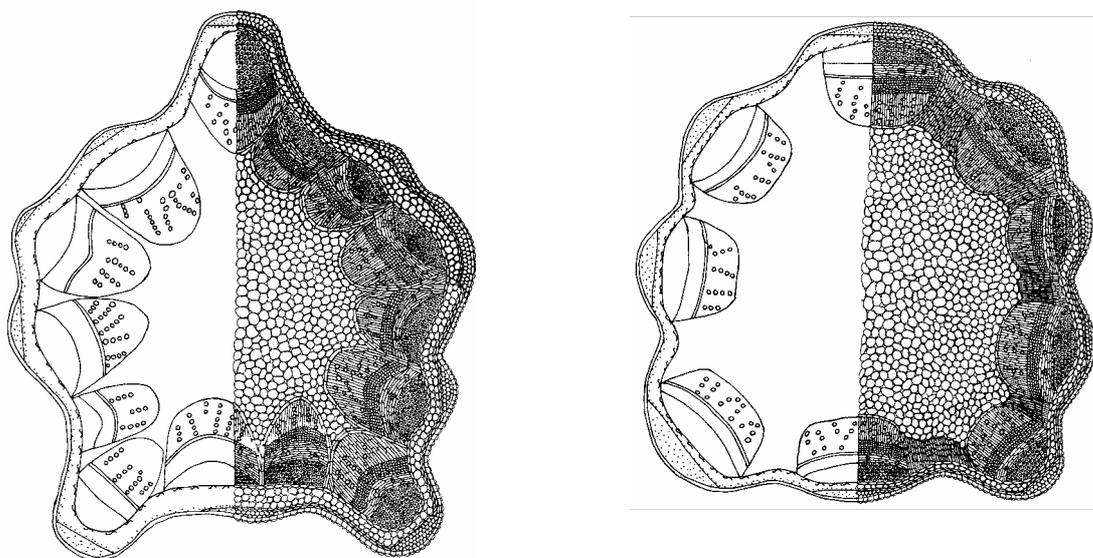
Анатомическое строение стебля полыни сантониковой изучали в двух участках по периметру: в верхней и средней части. Поперечные срезы верхней и средней части имеют различия конфигураций: в верхней части стебель имеет пятилучевое строение, средняя часть – ребристое. В структурный состав стебля входят покровная ткань, кора и центральный цилиндр.



**Рисунок 2 – Волоски верхней и нижней эпидермы листа п. сантониковой:  
1 – Т-образные волоски; 2 – бичевидные; 3 – простые одноклеточные**

Покровная ткань представлена однослойной эпидермой – её клетки тонкостенные, овальные, плотно сомкнутые. Внешняя стенка покрыта кутикулой.

Кора включает колленхиму, хлоренхиму, запасную паренхиму и эндодерму. Объём коры незначителен. Колленхима локализуется лишь в гранях стебля, где она представлена 3-4 рядами паренхимных тонкостенных гранистых клеток с целлюлозными утолщениями в углах клеточных стенок, что характерно для уголкового типа. Хлоренхима представлена мелкими, овальными клетками, богатыми хлоропластами. Расположена двухрядным сплошным слоем. Запасная паренхима состоит из тонкостенных паренхимных клеток. Эндодерма однослойная, залегает сплошным кольцом, содержит крахмальные зёрна.



**Рисунок 3 – Поперечный срез стебля п. сантониковой**

Цилиндр начинается перициклом, представленным в двух модификациях: перициклической склеренхимой над пучками и перициклической паренхимой между ними. Проводящая система пучкового типа. Пучки открытые коллатеральные. Камбий одноряден, его клетки мелкие, тонкостенные, плотно сомкнутые с крупным ядром. Ксилема занимает основной объём пучка. Ближе к камбию вокруг сосудов группируются трахеиды и одиночные тяжи аксиальной паренхимы. Далее располагаются сосуды и паренхима более обильная. Флоэма состоит из ситовидных трубок с клетками спутницами и лубяной паренхимы. Волокнистые элементы отсутствуют. Конфигурация пучков меняется в направлении от верхней части стебля к нижней. В верхней части стебля пучки сближены, более узкие. В нижней части они расходятся, становятся шире, между ними вытягиваются клетки выполняющей паренхимы сердцевинны, образуя сердцевинные лучи.

Таким образом, характерными признаками надземной части п. сантониковой являются: большое количество кроющих многоклеточных и однорядных волосков с поперечно расположенной конечной клеткой на эпи-

дерме листа; наличие на обеих сторонах листа эфирномасличных желёзок; присутствие трахеид в ксилеме стебля. Выявленные морфолого-анатомические признаки травы полыни сантониковой позволяют оценить подлинность данного вида, что является важным этапом стандартизации.

Следующим этапом работы явилось проведение ресурсоведческих исследований. Так как п. сантониковая широко распространена на Кавказе [4], изучение запасов сырья проводили на территории Ставропольского края и Ростовской области.

Учитывая, что объект исследования представляет собой многолетнее травянистое растение, образующее заросли, а также то, что для сырья предлагается использовать надземную часть п. сантониковой, определение урожайности проводили методом учётных площадок [5] (табл. 1).

**Таблица 1 – Запас сырья п. сантониковой в районах Северного Кавказа**

Район Северного Кавказа	Урожайность воздушно-сухого сырья, г/м <sup>2</sup>	Площадь зарослей, га	Эксплуатационный запас воздушно-сухого сырья, т	Возможный объём ежегодной заготовки, т
Нефтекумский район	176,8±1,21	2,7	4,708	0,942
Минераловодский район	156,1±1,45	1,2	1,838	0,368
Ростовская область	206,2±1,32	3,6	7,328	1,466
Всего		7,5	13,874	2,776

Определение запасов п. сантониковой в некоторых районах Северного Кавказа показало, что площадь исследованных зарослей составляет 7,5 га, а рекомендуемый объём возможных ежегодных заготовок на них – 2,7 т.

Таким образом установлено, что запасы сырья п. сантониковой на территории Северного Кавказа достаточны для её промышленного использования.

**Библиографический список**

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae). – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
2. Флора СССР / Под ред. В.Л. Комарова. – М. - Л.: Изд-во Академии наук СССР, 1961. – Т. XXVI. - С. 498-499.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. – 336 с.
4. Флора Северного Кавказа. Определитель / Под ред. А.И. Галушко. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1980. – Т. 3. – 328 с.
5. Методика определения запасов лекарственных растений. - М., 1986. – 50 с.

УДК 582.736:581.45:57.033 (470.6)

**М.А. Галкин, Е.Н. Вербовская, О.Г. Хромова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Об изменчивости микроморфологических признаков листа в пределах родов клевер (*Trifolium* L.), эспарцет (*Onobrychis* Mill.), астрагал (*Astragalus* L.) семейства Fabaceae L.**

Сравнительный анализ изменчивости микроморфологических признаков дикорастущих растений на примере избранных родов семейства Fabaceae в пределах Северо-Кавказской части ареала позволяет не только оценить разнообразие структурных признаков внутри каждого из таксонов, но и установить общие закономерности изменчивости, присущие Fabaceae в целом.

Несмотря на имеющиеся материалы, характеризующие микроморфологические особенности избранных таксонов, содержащиеся в работах отечественных и зарубежных авторов [1,3,4,5], в них отсутствует информация о диапазоне варьирования микроморфологических признаков вегетативных органов.

Наиболее подходящим для выявления особенностей изменчивости микроморфологических признаков в пределах семейства Fabaceae, по нашему мнению, является Северо-Кавказская страна. Большая площадь территории, разнообразие природно-климатических условий – всё это дало возможность охватить наблюдениями многочисленные ценопопуляции, сменяющие друг друга в меридиальном направлении от крайних южных до самых северных пределов распространения изученных видов.

Изучение изменчивости микроморфологических признаков листа было проведено с помощью общепринятых лабораторных методов исследования [2]. Поперечные срезы черешков готовились от руки, бритвой.

**Под *Trifolium***

Описание микроморфологического строения листа составлено по нашим данным. Просмотрено анатомическое строение 38 видов флоры Северного Кавказа и *T. lupinaster*.

Форма поперечного сечения черешка представлена 8 вариантами. Для *T. polyphyllum*, *T. elizabethae*, *T. spumosum* этот признак является диагностическим.

Проводящая система черешка дискретного типа. Количество проводящих пучков в черешке 3,5-10. Количество основных проводящих пучков 3 (секция *Lupinaster*, *Micranthemum*, *Mistyllus*, *Chronosemium*) или 5.

Устьичный аппарат аномоцитного и гемипарацитного типов. Гемипарацитный тип отсутствует у *T. retusum* (секция *Micranthemum*); у *T. campestre* (секция *Chronosemium*); у *T. raddeanum*, *T. tumens* (секция *Galearia*); *T. canescens*, *T. caucasicum* (секция *Stenostoma*); *T. stellatum*, *T. phleoides*, *T. striatum* (секция *Prosbatostoms*); *T. medium* (секция *Trichostoma*), у видов секции *Hiantia*, у *T. subterraneum* (секция *Calycomorphyum*). Количество устьиц на 0,02 мм<sup>2</sup> верхней эпидермы варьирует от 0 до 4; на нижней эпидерме от 0 до 5. Количество соседних клеток устьиц на верхней эпидерме от 2 до 5, на нижней от 2 до 6. Устьица верхней эпидермы могут быть крупнее или мельче устьиц нижней эпидермы или равны им. Трихомы эпидермы полупластинки в пределах подрода *Trifolium* есть на верхней и нижней стороне листочков только у *T. retusum* и на нижней стороне листочков у *T. montanum*. Совсем иная картина наблюдается в пределах подрода *Lagopus*, где трихомы отсутствуют у *T. medium* и *T. apertum* на обеих сторонах полупластинки листочков, а у *T. pratense* их нет на верхней стороне листочков, когда все остальные виды имеют опушение с обеих сторон полупластинки листочков.

**Под *Onobrychis***

Описание микроморфологического строения листа составлено по нашим данным. Просмотрено микроморфологическое строение листа 17 видов.

Форма поперечного сечения черешка у большинства видов сходная. Диагностическим этот признак является только для *O. inermis* и *O. vassiltschenkoii*.

Проводящая система черешка дискретного типа. Количество проводящих пучков в черешке: 7-9, 11-14. Основных проводящих пучков 5.

Устьичный аппарат листочков аномоцитного и гемипарацитного типов. Гемипарацитный тип устьиц отсутствует у *O. cornuta*, *O. biebersteinii*, *O. inermis*, *O. novorokrovskii*. Остальные 11 изученных видов гемипарацитный тип устьичного аппарата имеют на нижней эпидерме; на верхней эпидерме такой тип устьичного аппарата отмечен у *O. ruprechtii*, *O. curi*, *O. iberica*, *O. tanaitica*, *O. vassiltschenkoii*. Количество устьиц на 0,02 мм<sup>2</sup> верхней эпидермы от 2 до 4; нижней эпидермы 2-3. Количество соседних клеток варьирует от 2 до 6. Устьица верхней эпидермы могут быть крупнее или мельче устьиц нижней эпидермы или равны им. Трихом на верхней эпидерме полупластинки у изученных видов нет. На нижней эпидерме полупластинки трихомы есть у *O. miniata*, *O. inermis*, *O. tanaitica* и у видов подрода *Humenobrychis*.

**Под *Astragalus***

Описание микроморфологического строения листа составлено по нашим данным. Просмотрено микроморфологическое строение листа 30 видов. Виды для анатомического исследования отбирались из подродов, имеющих наибольшее представительство на территории Северного Кавказа, кроме того, был исследован *A. calycinus* из подрода *Calycocystis*, поставленный А.А. Гроссгеймом в конец системы рода. Подход к подбору видов для исследования в пределах подродов был особым для каждого подрода. В пределах подрода *Hypoglottis* были исследованы *A. cicer*, стоящий в начале подрода, близкий к нему *A. ciceroides* и *A. eugenii*, замыкающий подрод. В пределах подрода *Phasa* изучены 6 видов, стоящих в начале системы. В пределах подрода *Tragasanta* – первый и последний виды. В пределах подрода *Cercidotrix* изучено 18 видов, тут особое внимание уделено наиболее представительным секциям: *Onobrychium*, стоящий в начале системы, и секциям, замыкающим систему: *Proselius* и *Xiphidium*. Такой подбор видов, по нашему мнению, может дать объективное представление об анатомическом строении листа рода астрагал флоры Северного Кавказа.

Форма поперечного сечения черешка, несмотря на кажущееся сходство, имеет для большинства видов четкую диагностическую приуроченность. Различается 21 вариант этого признака. Однотипное строение имеют черешки на поперечном сечении у пар – *A. galegiformis*, *A. dasyanthus*; *A. onobrychis*, *A. interpositus*; *A. cicer*, *A. eugenii*; *A. polygala*, *A. demetrii*; у триплетов – *A. austriacus*, *A. troizkii*, *A. lasioglottis*; *A. aureus*, *A. fragrans*, *A. sanguinolentus*.

Проводящая система черешка дискретного типа. Количество проводящих пучков: 3, 5-12, 14, 16; количество основных проводящих пучков 3 (*A. alpinus*, *A. brachytropis*, *A. dasyanthus*, *A. utriger* из подрода *Phasa*; *A. bungeanusii*, *A. circassicus* из секции *Onobrychium* подрода *Cercidotrix*) или 5.

Устьичный аппарат листочков аномоцитного и гемипарацитного типов, причём у *A. brachycarpus* встречается только гемипарацитный тип; у 14 видов – только аномоцитный, у 15 видов встречается и аномоцитный, и гемипарацитный тип устьичного аппарата. Количество устьиц на 0,02 мм<sup>2</sup> верхней эпидермы варьирует от 1 до 4, нижней – от 1 до 3. Количество соседних клеток устьиц на верхней эпидерме – от 2 до 5, на нижней эпидерме – от 2 до 6. Устьица верхней эпидермы могут быть крупнее, мельче устьиц нижней эпидермы или равны им.

Верхняя эпидерма полупластинок имеет волоски у 11 из изученных видов, нижняя эпидерма – у 28 видов. Нами впервые было обращено внимание на соотношение длины плечей двувёршинных волосков как на диагностический и таксономический признак. Равные по длине плечи имеют *A. kazbeki*, *A. calycinus*; у *A. interpositus* соотношение плечей волосков 1:1,1; у *A. demetrii* – 1:1,3; у *A. bungeanus*, *A. circassicus*, *A. polygala* – 1:1,5; у *A. levieri*, *A. austriacus* – 1:1,6; у *A. lasioglottis*, *A. sanguinolentus* – 1:1,7; у *A. fragrans* – 1:2,1; *A. onobrychis* – 1:2,5; у *A. captiosus* – 1:2,6; у *A. falcatus* – 1:2,8.

Изучение изменчивости морфологических признаков листа бобовых позволило сделать ряд выводов. Приносящая всем бобовым амплитуда изменчивости структурных признаков является, по-видимому, результатом длительной адаптации видов к экологическим условиям Предкавказья.

Микроморфологические признаки листа у бобовых в пределах видов варьируют очень слабо. Максимальной устойчивостью обладают форма черешка на поперечном сечении, тип проводящей системы, тип устьичного аппарата. У астрагалов стабильным признаком является соотношение плечей у двувёршинных волосков.

#### **Библиографический список**

1. Баранова, М.А. Классификация морфологических типов устьиц / М.А. Баранова // *Ботан. журн.* - 1985. - Т. 20, № 12. - С. 1585-1595.
2. Воронин, Н.С. Руководство к лабораторным занятиям по анатомии и морфологии растений / Н.С. Воронин. - М., 2000. - С. 101-118.
3. Галкин, М.А. Сравнительное морфолого-анатомическое исследование рода *Astragalus* L. (*Fabaceae*) флоры Северного Кавказа / М.А. Галкин // Регион. конф. по фармации и фармакологии (46;1991; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 1991. - С. 29-30.
4. Галкин, М.А. Структурная эволюция родов *Trifolium* L., *Onobrychis* Mill., *Astragalus* L. флоры Северного Кавказа: Дис. ... д-ра биол. наук / М.А. Галкин. - СПб., 1996. - 284 с.
5. Metcalfe, C.R. *Anatomy of the Dicotyledons* / C.R. Metcalfe, L. Chalk. - London: Oxford University Press, 1957. - 724 p.

УДК 581.14:582.998.1:57.033(470.638)

**М.П. Глушко, Д.А. Коновалов**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Особенности онтогенеза *Achillea latiloba* Ledeb. (тысячелистника широколопастного), выращиваемого в Пятигорске**

Нашей задачей явилось исследование особенностей онтогенетического морфогенеза тысячелистника широколопастного с целью подбора оптимальных условий для получения максимальной сырьевой массы в сочетании с максимальным накоплением биологически активных веществ. Исследуемое растение выращивалось нами в условиях *Ботанического сада* в городе Пятигорске и *Эколого-ботанической станции* в городе Пятигорске (БИН РАН, Санкт-Петербург). Период исследования: весна-осень 2002-2005 гг. Методом исследования являлся сравнительный морфогенетический анализ – описание морфогенеза вегетативных органов растений, выращенных из семян, по годам жизни, а в пределах года – по фазам развития (фенологическим фазам) [1,2]. Жизненный цикл тысячелистника широколопастного подразделяли на периоды, придерживаясь классификации Работного (1950, 1954).

Семена (семянки) тысячелистника широколопастного клиновидно-продолговатые, длиной около 2 мм. Масса 1000 штук зрелых семян  $0,6 \pm 0,04$  г. Полевая всхожесть семян очень низка, около 12%, тогда как размножение путём партикуляции корней даёт 100% выживаемость особей. При размножении семенами растения только на 2-3 год переходят в репродуктивный период (именно в этот период производится заготовка сырья т. широколопастного в виду максимального накопления необходимых биологически активных веществ), а при размножении партикуляцией уже на первый год до 80% особей переходят в фазу размножения. Таким образом, нами подобран оптимальный метод размножения т. широколопастного – партикуляция корней.

Изучение виргинильного и репродуктивного периодов развития т. широколопастного в разных световых условиях (освещённые и затемнённые деланки) даёт нам возможность сделать следующие выводы. Проростки появляются обычно в конце марта, в условиях затемнения – немного позже. Через 20 дней после прорастания при благоприятных погодных условиях средние размеры листьев у особей на освещённой деланке (ОД) несколько больше, чем у особей с затемнённой деланки (ЗД), но по высоте растения разница обратная. Такое соотношение параметров сохранялось 2/3 времени виргинильного периода, затем картина изменилась, особи в условиях затемнения превосходили по всем изучаемым параметрам особей с хорошо освещаемой деланки. При вступлении в генеративный период особи тысячелистника широколопастного имели следующие параметры: длина листьев до 38 см (ОД) и до 45 см (ЗД), ширина листьев до 7,0 см (ОД) и 7,3 см (ЗД), при высоте растения 80-100 см (ОД) и 95-120 см (ЗД). Средняя масса одного растения составляла  $145 \pm 15$  г (ОД) и  $170 \pm 15$  г (ЗД). На 1 м<sup>2</sup> площади посадки приходилось 3-4 растения, соответственно средняя масса сырья с 1 м<sup>2</sup> составляла  $510 \pm 38$  г (ОД) и  $595 \pm 40$  г (ЗД).

Таким образом, нами подобраны оптимальные условия освещения – растение нуждается в некоторой степени затемнения, приближенной к естественным условиям произрастания (под негустыми кронами деревьев). Параллельно биологическим исследованиям нами проводилось сравнительное изучение количественного содержания флавоноидов и эфирного масла в зависимости от условий выращивания (затемнённая и освещённая делянки) и по фазам вегетации в течение 4-х лет. Результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты изучения количественного содержания суммы флавоноидов и эфирного масла в траве т. широколопастного по фазам вегетации и в зависимости от степени освещения, %**

	Фаза вегетации	2002 г.		2003 г.		2004 г.		2005 г.	
		ОД	ЗД	ОД	ЗД	ОД	ЗД	ОД	ЗД
Флавоноиды	роста	0,32± 0,02	0,34± 0,018	0,31± 0,022	0,33± 0,02	0,29± 0,015	0,34± 0,012	0,31± 0,019	0,35± 0,02
	бутонизации	0,77± 0,017	0,81± 0,021	0,76± 0,02	0,80± 0,015	0,78± 0,023	0,84± 0,024	0,76± 0,022	0,85± 0,023
	цветения	1,19± 0,015	1,27± 0,034	1,23± 0,028	1,31± 0,035	1,25± 0,032	1,44± 0,036	1,27± 0,033	1,5± 0,031
Эфирное масло	роста	0,77± 0,03	0,78± 0,025	0,75± 0,018	0,76± 0,019	0,75± 0,022	0,77± 0,013	0,75± 0,019	0,78± 0,015
	бутонизации	0,82± 0,021	0,85± 0,02	0,81± 0,013	0,84± 0,014	0,82± 0,016	0,86± 0,017	0,83± 0,012	0,86± 0,013
	цветения	0,91± 0,014	0,98± 0,012	0,89± 0,011	0,94± 0,009	0,90± 0,01	0,95± 0,008	0,92± 0,011	0,99± 0,008

Таким образом, как следует из таблицы, освещённость влияет и на накопление некоторых групп БАВ, в частности, количественное содержание флавоноидов и эфирного масла несколько выше в растении, выращенном в затемнении, чем под воздействием прямого солнца.

#### **Библиографический список**

1. Александров, В.Г. *Анатомия растений* / В.Г. Александров. – М.: Высшая школа, 1966. – 380 с.
2. Васильев, А.Е. *Ботаника. Анатомия и морфология растений* / А.Е. Васильев. – М.: Просвещение, 1998. – 492 с.

УДК 615.32:581.431'84:582.929.2

**Ж.В. Дайронас, В.А. Челомбитько**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Морфолого-анатомическое изучение корня синяка русского (*Echium russicum*)**

Проведённые скрининговые исследования выявили перспективный источник шиконина – синяк русский (*Echium russicum* J.F. Gmel.) сем. бурачниковых (Boraginaceae).

Целью работы явилось установление основных диагностических морфолого-анатомических признаков корней синяка русского. Образцы сырья были собраны в 2004 г. на перевале Гумбаши (КЧР) на травянистых сухих горных склонах на высоте 1200 м над уровнем моря [1].

Макроскопическое изучение сырья проводилось визуально. Для установления анатомических диагностических признаков корни синяка русского просветляли в растворе хлоралгидрата. Микроструктура корня изучалась на поперечных и продольных срезах, выполненных в нижнем и среднем сегментах, а также в области каудекса. Анатомические препараты окрашивали раствором флороглюцина и кислотой хлороводородной концентрированной [2].

Сырьё состоит из освобождённых от земли и неочищенных высушенных корней синяка русского. Корни по форме конические, изогнутые и слабоветвистые. В верхней части имеется каудекс. Длина корней достигает 4,5-12 см, толщина – 0,3-0,7 см. Каудекс в поперечнике достигает 0,7-1,2 см. Поверхность корня продольно морщинистая с отслаивающейся пробкой. Снаружи корни тёмно-бурого цвета с красноватым оттенком, под пробкой поверхность корня имеет тёмно-красный цвет. Свежий излом корня светло-жёлтого цвета, зернистый. Запах и вкус отсутствуют.

На поперечном срезе корень имеет круглую форму и беспучковое строение, характерное для вторичного строения (рис. 1 а).

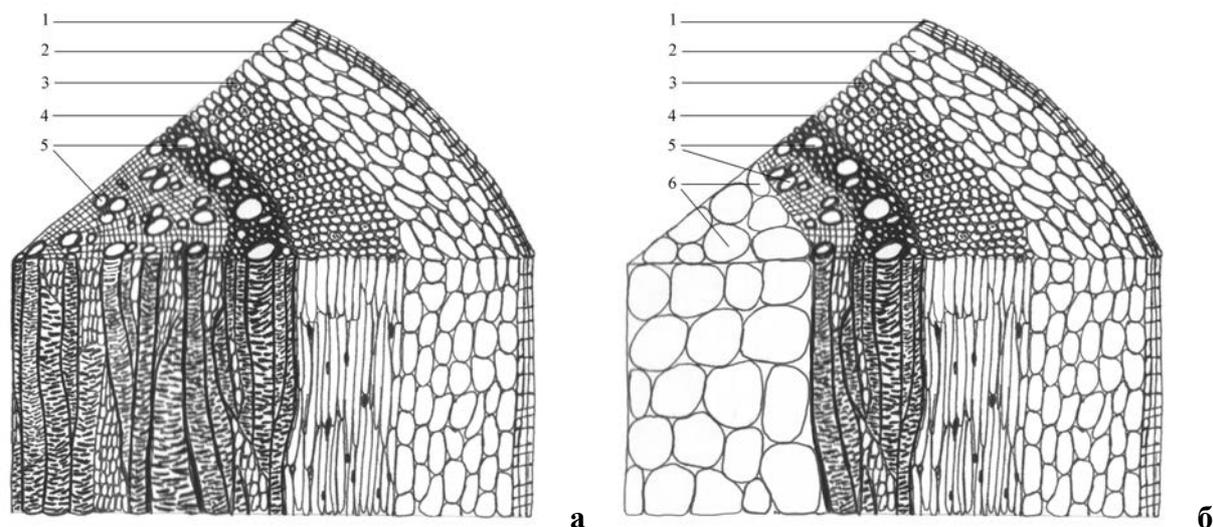


Рисунок 1 – Микроскопическое строение корня (а) и каудекса (б) синяка русского:  
1 – перидерма, 2 – коровая паренхима, 3 – флоэма, 4 – камбий, 5 – сосуды ксилемы,  
6 – клетки сердцевины

Покровная ткань представлена перидермой. Пробка слоистая, отслаивающаяся, состоит из 2-10 слоёв клеток. При рассматривании препарата соскоба с поверхности корня видны тёмно-красные клетки, содержащие нафтохиноновые пигменты (рис. 2).

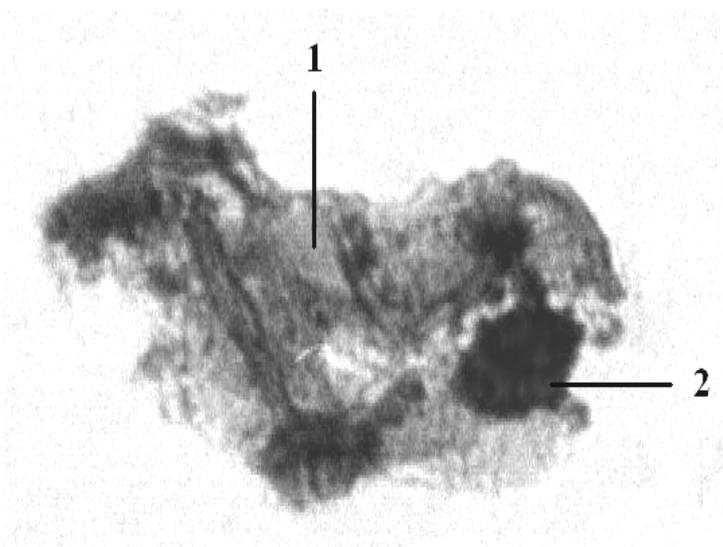


Рисунок 2 – Микропрепарат соскоба с перидермы корня: 1 – клетки перидермы,  
2 – клетки, содержащие шиконин

Под перидермой располагается многослойная паренхима коры. При большом увеличении ( $\times 400$ ) видны крупные клетки паренхимы, овальной или прямоугольной формы, бесцветные, расположенные несколькими слоями. Между клетками имеются небольшие межклетники.

Флоэма занимает до 20% объёма корня. Клетки флоэмы мелкие, располагаются довольно плотно, имеют 4-5-угольную форму. На поперечном срезе видны вытянутые ситовидные трубки и клетки-спутницы.

Между флоёмой и ксилемой располагается камбий, состоящий из 1-3 слоёв клеток.

В центре корня располагается первичная ксилема, состоящая из крупных сосудов, узких трахеид и древесной паренхимы. Сосуды одиночные или расположены небольшими группами. Во вторичной ксилеме к центру расположены более крупные сосуды, между которыми имеются клетки паренхимы с тонкими неодревесневшими оболочками. К периферии корня ксилеме образуют сосуды разного диаметра, которые равномерно распределены по окружности. На продольном срезе корня видно, что они имеют сетчатое строение. Между сосудами располагаются клетки паренхимы. Объём ксилемы составляет около 40-50% от общего объёма корня. Радиальные лучи корня узкие и под микроскопом просматриваются слабо.

При рассматривании поперечного среза каудекса в центре хорошо видна сердцевина (рис. 1 б). Её клетки крупные, округлые с большими межклетниками. Проводящие ткани расположены аналогично корню. Ксилема каудекса занимает меньший объём по сравнению с ксилемой корня.

#### **Библиографический список**

1. Галушко, А.И. *Определитель растений сенокосов и пастбищ Северного Кавказа* / А.И. Галушко. - Нальчик: Эльбрус, 1964. - 372 с.
2. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа* / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 581.43'44'45:582.992.6

**С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Микроморфологическое исследование стебля видов некоторых родов семейства колокольчиковые (Campanulaceae Juss.)**

В настоящей работе представлены результаты дальнейших исследований [1,2] надземных и подземных органов некоторых представителей семейства Campanulaceae Juss. Целью исследования было выявление анатомо-диагностических структур, которые могут быть использованы при поиске дополнительных таксономических признаков, необходимых для классификации, а также критериев эволюции семейства.

*Pod Edrajanthus A. DC. (E. graminifolius DC. ssp. graminifolius) (Flora Italiae Massiccio d. Majella 10.08.1972).* Стебель на поперечном сечении округло-ребристый. Покровная ткань – эпидерма. Клетки эпидермы на поперечном срезе квадратные, плотно расположенные, с утолщёнными наружными стенками. Кроющие трихомы одноклеточные, разной длины. Первичная кора представлена хлорофиллоносной тонкостенной паренхимой. Форма клеток многогранная, клетки разных размеров, более крупные расположены в средней части коры. Хлоропласты видны почти во всех клетках, но в 2-3 наружных слоях клеток их значительно больше.

Эндодерма – один слой живых тонкостенных достаточно крупных клеток. Флоэма залегает сплошным цилиндром, занимая при этом небольшой объём. Клетки флоэмы мелкие, многогранной формы, плотно сомкнуты. Ксилема представляет сплошной цилиндр небольшого объёма, который почти равен флоэме. Проводящие элементы ксилемы расположены рядами, которые разделены тяжевой паренхимой с одревесневшими стенками. Сердцевина занимает почти половину объёма стебля. Ближе к ксилеме клетки сердцевинны не очень крупные, с одревесневшими стенками, а центральную часть сердцевинны занимают большие, живые, многогранные, тонкостенные клетки.

Корневище на поперечном сечении округлое. Покровной тканью корневища является пробка. Клетки её располагаются рядами, они разной формы, ближе к поверхности более мелкие. За пробкой сплошным цилиндром залегает флоэма, клетки её пяти-шестиугольной формы. Ксилема залегает участками различной формы, сосуды располагаются рядами. Сердцевина представлена живыми клетками округлой или овальной формы.

*Pod Physoplexis (Ph. comosa (L.) Schur (Flora Italiae /prov. di Udine Cascata Moggio Udinese 11.07.1965).* Стебель на поперечном сечении округло-ребристый. Выросты образованы покровной тканью и наружными слоями клеток коры. Волосков нет. Покровная ткань – эпидерма. Клетки эпидермы на поперечном сечении почти квадратные, с утолщёнными наружными стенками. Колленхима пластинчатая, залегает одним-двумя слоями клеток, в которых обнаружены хлоропласты. Коровая паренхима без межклетников состоит из 3-5 (7) слоёв тонкостенных клеток многогранной формы. Клетки наружных 2-5 слоёв содержат хлоропласты.

Эндодерма не выражена. Флоэма и ксилема располагаются сплошными узкими цилиндрами. Флоэма представлена мелкими многогранными клетками. Ксилема состоит из сосудов, которые располагаются рядами, и одревесневшей лучевой паренхимы. Тяжевая паренхима скудная. Сердцевина занимает более половины объёма, её клетки достаточно большие, тонкостенные, многогранные, плотно расположенные.

Корневище на поперечном сечении округлой формы. Покровная ткань – эпидерма, клетки которой имеют разную форму, тонкостенные, за исключением наружных стенок, которые утолщены и опробковели. Клетки коры живые, многогранной формы, разные по размерам, межклетников нет. Эндодерма представлена одним слоем больших и маленьких многогранных клеток, стенки которых слабо одревесневшие. В зоне перидермы наблюдается один слой мелких многогранных клеток, наружные тангентальные и радиальные стенки которых од-

ревесневшие. Флоэма и ксилема располагаются цилиндрами, объём которых составляет менее 20% от общего объёма корневища. Флоэма представлена мелкими, живыми, тонкостенными клетками разнообразной формы. Ксилема состоит из сосудов и паренхимных клеток. Сосуды мелкие, расположены радиальными рядами по 2-6 в цепочке. Сердцевина занимает половину объёма корневища, клетки её разные по размерам, многогранной формы, в центре достаточно крупные и без межклетников.

*Pod Legousia Durand (L. speculum – veneris L., L. hybrida (L.) Delabr. (Flora Italiae /prov. di Udine Cascata Moggio Udinese 11.07.1965).* Стебель на поперечном сечении округлый, тонкобороздчатый, голый или шероховатый от весьма мелких волосков. Эпидерма состоит из мелких клеток с очень сильно утолщёнными наружными стенками. Типичная колленхима располагается только в ребристых выростах. В первичной коре вместо неё развивается несколько слоев колленхиматозной паренхимы с неравномерным и нерегулярным характером утолщения стенок клеток. Эндодерма отчетливо выражена одним слоем крахмалоносных паренхимных клеток. Флоэма образует широкое однородное замкнутое кольцо. Сосуды ксилемы разбросаны обычно одиночно, иногда объединяются по два или несколько, образуя цепочки из 3-5 (7) сосудов, просветы которых округлые или овальные, различной величины. В результате образуется единый комплекс тканей, где форма стебля приобретает очертание, характерное для междоузлия стебля. Внутренняя флоэма отсутствует. Сердцевина обширная по объёму, заполнена мелкими тонкостенными паренхимными клетками.

#### **Библиографический список**

1. Джумырко, С.Ф. Микроморфологическое исследование некоторых видов рода *Sampanula L.* (сем. *Sampanulaceae Juss.*) / С.Ф. Джумырко // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (58; 2003; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 2003. - С. 31-34.
2. Джумырко, С.Ф. Микроморфологическое исследование листа растений семейства колокольчиковые (*Sampanulaceae Juss.*) / С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2004. - Вып. 59. - С. 18-19.

УДК 581.6:381.14

**А.Д. Дукенбаева, С.М. Адекенов**

**Институт фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан,  
г. Караганда, Республика Казахстан**

### **Биологические особенности аянии кустарничковой (*Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak) в культуре**

*Ajania fruticulosa* (Ledeb) Poljak сем. *Asteraceae* – перспективное лекарственное растение, обладающее широким спектром фармакологического действия. В традиционной китайской и индийской медицине этот вид издавна используется как тонизирующее и антигельминтное средство [1]. Эфирное масло и экстрактивные вещества травы проявляют выраженную антибактериальную, противоопухолевую, спазмолитическую, сосудорасширяющую активности и обладают миотропным и диуретическим свойствами [2].

Аяния кустарничковая не образует сплошных зарослей в естественных условиях произрастания. Для обеспечения отечественной фармацевтической промышленности сырьём аянии кустарничковой, являющимся перспективным источником эфирного масла, нами проводятся исследования по введению в культуру данного растения.

Целью данного исследования являлось интродукционное изучение биологических особенностей *Ajania fruticulosa* (Ledeb) Poljak в условиях Центрального Казахстана.

Объектом исследований являлось лекарственное растение *Ajania fruticulosa*, привлечённое из природных популяций Восточно-Казахстанской области. Растения высаживали на полупромышленной плантации Института фитохимии МОН РК (г. Караганда) семенами и рассадой. Рассадку высаживали осенью 2003 и весной 2004 гг. Ширина междурядий – 50-75 см. Посев семян проводили в два срока (осенний и подзимний) с глубиной заделки семян 0,5-1 см, а также поверхностный посев. Изучение посевных качеств – всхожести и энергии прорастания – проводили согласно ГОСТ Р 1096-97.

В работе приведены результаты первичных интродукционных испытаний по введению в культуру аянии кустарничковой в засушливо-климатических условиях Центрального Казахстана. Изучена лабораторная и грунтовая всхожесть семян; лабораторная всхожесть семян – 72,0±1,7%, грунтовая всхожесть семян при осеннем посеве низкая (18-20%), при весеннем – 65-67%. Благоприятным фактором прорастания семян, как в лабораторных, так и в полевых условиях, является наличие влаги на момент проклевывания семян. В лабораторных условиях прорастание семян отмечается на 3 сутки. В полевых условиях при отсутствии влаги семена могут прорасти на 15-20 сутки. Предварительное определение сроков посева и глубина заделки семян показали, что весенние посевы с поверхностным высеванием наиболее эффективны. Изучены ритмы сезонного роста и развития. Отрастание растений начинается во 2-ой декаде апреля, формируется плотная розетка листьев. Весеннее отрастание началось во второй декаде апреля. Сначала формируется плотная розетка листьев зеленоватого цве-

та. Розеточная фаза длится 15 суток. Затем начинается отрастание вегетативных побегов, которое длится 49 дней вплоть до бутонизации. В 2005 г. процесс бутонизации длился продолжительное время – 35-40 дней, это связано с низкой температурой, преобладающей на данный период. Температура воздуха колебалась от 18°C до 25°C. Затем наступает фаза цветения, длящаяся 38 дней в 2004 г. и 46-50 дней в 2005 г. Цветение базипетальное. Плодоношение длится 28-32 дня, после чего начинается созревание семян, длящееся более месяца.

**Таблица 1 – Наступление фенологических фаз аянии кустарничковой (2003-2005 гг.)**

Фазы	Розетка листьев	Отрастание побегов	Бутонизация	Цветение	Плодоношение	Созревание семян
2003 г.	—	—	20.07	13.08	10.09	07.10
2004 г.	25.04	04.05	21.06	29.07	25.08	23.09
2005 г.	28.04	10.05	02.06	12.07	24.08	22.09

В 2003 г. рассадные растения после процесса акклиматизации позже вступали в фенологические фазы в сравнении с 2004 и 2005 гг. Сравнительное изучение наступления фенофаз у аянии кустарничковой в 2003-2005 гг. выявило влияние внешних экологических факторов на ритм развития растений. В 2004 г. средний температурный показатель составлял 23-25°C и фенологическое развитие прошло в сравнительно короткие сроки, что способствовало получению сформированных и зрелых семян в третьей декаде сентября. В 2005 г. развитие характеризовалось длительностью фенологических фаз развития, что обусловлено преобладанием пониженной температуры (18-20°C), совпавшей с фазой закладки бутонов и началом цветения растений. Немаловажное значение на медленную закладку генеративных органов растений оказал сбой регулярных поливов. В 2005 г. растения вступили в фазы развития не одновременно. Массовая бутонизация отмечалась в середине июня, в то же время часть растений бутонизировала с начала июня и до начала июля.

Таким образом, первичное интродукционное испытание в культуре *Ajania fruticulosa* в условиях Центрального Казахстана показало, что данное растение перспективно для выращивания в вышеуказанном регионе, за вегетационный период успевает пройти все стадии развития и сохраняет способность к плодоношению и образованию жизнеспособных семян. Рекомендуется проводить весенний поверхностный посев семян.

#### **Библиографический список**

1. Chopra R.N., Najar S.R., Chopra J.C. *Glossary of Indian medicinal plants / New Delhi.* - 1956. - P. 330.
2. Барнаулов, О.Д. *Некоторые фармакологические свойства экстрактов надземной части *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak / О.Д. Барнаулов, Л.П. Маркова, Т.П. Надежкина // Растительные ресурсы. - 1983. - Т. 19. - Вып. 4. - С. 533-538.*

УДК 581.821.824

**А.Д. Дукенбаева, Г.И. Калинкина, М.Ю. Ишмуратова, С.М. Адекенов**

**Институт фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан,  
г. Караганда, Республика Казахстан**

**Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск**

### **Анатомическое исследование надземных органов культивируемой аянии кустарничковой (*Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak)**

Вид аянии кустарничковая является ценным эфирномасличным и перспективным лекарственным растением. Эфирное масло аянии кустарничковой используется в медицинской практике в качестве антимикробного, ранозаживляющего и фунгицидного средства [1]. Экстрактивные вещества из надземной части проявляют миотропное, спазмолитическое, диуретическое действие [2].

Целью исследований явилось установление диагностических признаков сырья аянии кустарничковой, культивируемой в условиях Центрального Казахстана.

Для анатомического исследования аянии кустарничковой изучались образцы культивируемых растений, собранных в фазу цветения на полупромышленной плантации Института фитохимии МОН РК (г. Караганда, Казахстан). Воздушно-сухое сырьё кипятили в 2,5% растворе натрия гидроксида в течение 2 минут и промывали под проточной водой. Посредством микроскопического анализа и гистохимических реакций нами исследовались надземные органы, препараты изучали под микроскопом МИКМЕД-1. Фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата "Olympus", материалы обрабатывали на компьютере в программе "Photoshop 8".

В результате исследований были выявлены следующие анатомические и гистохимические особенности надземных органов аянии кустарничковой. При рассмотрении листа с поверхности установлено: клетки верхнего эпидермиса прозенхимные, прямостенные (рис. 1 а), нижнего эпидермиса – крупные извилистостенные (рис. 1 б). Устьица аномоцитного типа встречаются на обеих сторонах листа, но преобладают на нижней сторо-

не (амфистоматный тип). Над проводящими пучками эпидермальные клетки, прямостенные, вытянутой формы. Лист обильно опушён Т-образными волосками. Многочисленные устьица лежат на общем уровне или несколько погружены в эпидермальную ткань. В комплексе эпидермальных образований листа обнаружены приподнятые над поверхностью 6-8-клеточные эфирномасличные желёзки с пятнами эфирного масла. Эпидермис покрыт толстым слоем кутикулы, образующей складки вокруг устьиц.

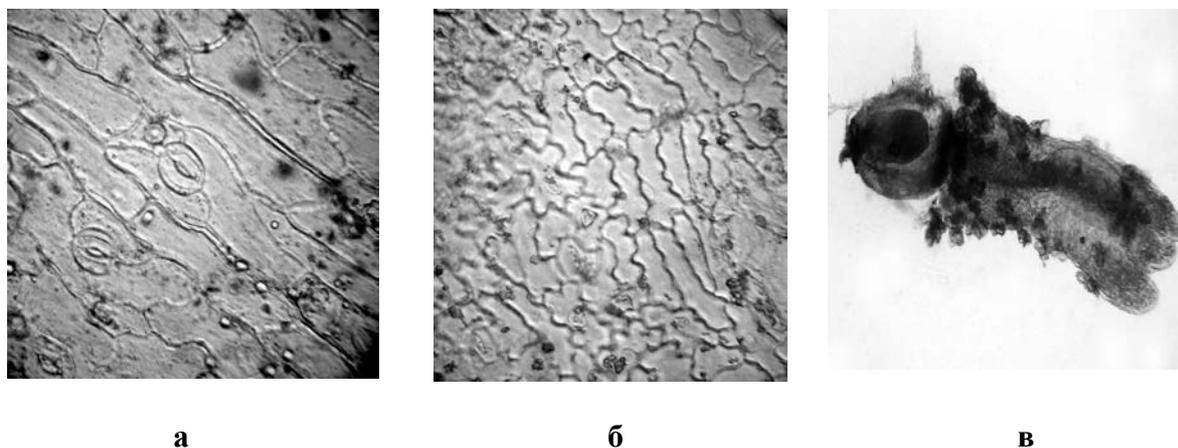


Рисунок 1 – Микрофотографии *Ajania fruticulosa*: а – верхний и б – нижний эпидермис листа (ув. 420\*), в – общий вид цветка (ув. 84\*)

На поперечном срезе листа установлено изобилатеральное строение. Палисадная паренхима с обеих сторон листа и дифференцирована на столбчатый и губчатый мезофилл (ксероморфный признак). Основные клетки эпидермиса на поперечном сечении крупные, с утолщёнными стенками. Под ним залегает двурядный столбчатый мезофилл и рыхло расположенные клетки губчатого мезофилла округлой формы. В отдельных клетках ассимиляционной ткани листа отмечены капли эфирного масла. Проводящие пучки биколлатеральные, закрытого типа (флоэма окружает ксилему). По обе стороны от центральной жилки симметрично располагаются боковые пучки, соответствующие жилкам. Вокруг пучков располагается мощный слой склеренхимы, охватывающий проводящие пучки с нижней стороны листа.

**Анатомическое строение стебля.** На поперечном срезе стебель аянии кустарничковой многогранный, строение, характерное для сложноцветных. С наружной стороны стебель покрыт 1-слойным эпидермисом, состоящим из прямостенных клеток с утолщёнными стенками. По углам локализируются участки уголкового колленхимы, между ними крупные продолговатые клетки коровой паренхимы. Проводящая зона сильно склерениматизирована. Сердцевина стебля представлена крупными округлыми, рыхло расположенными клетками.

Чашечка узкоцилиндрическая с 5-ю мелкими заострёнными зубцами. Цветок опушён мелкими выростами эпидермального происхождения. На поверхностном препарате эпидермис венчика цветка представлен крупными прозенхимными клетками. Поверхность цветка густо усажена железками, большинство их у основания цветка (рис. 1 в). Гистохимически установлено наличие капель эфирного масла в клетках эпидермы цветка.

Сопоставление анатомо-морфологических и гистохимических признаков культивируемых особей аянии кустарничковой с аналогичными признаками дикорастущего растения, исследованными и опубликованными ранее [3], указывает на их различия. У дикорастущих растений эпидермальные клетки листа мельче и большая частота встречаемости устьиц относительно культивируемых растений.

Таким образом, установлены анатомические признаки надземных органов культивируемой аянии кустарничковой. Критериями подлинности растения являются хаотично расположенные устьица аномоцитного типа; эфирно-масличные желёзки в углублениях верхнего и нижнего эпидермиса листовой пластинки; наличие Т-образных волосков, сидящих на одноклеточной ножке.

#### Библиографический список

1. Антимикробная активность эфирного масла аянии кустарничковой / С.Б. Ахметова, М.К. Смагулов, К.Х. Алмагамбетов и др. - Степногорск: Биотехнология. Теория и практика. - 2004. - № 1. - С. 72-76.
2. Эфирное масло *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak / М.А. Ханина, Е.А. Серых, Г.А. Атажанова и др. - Химия растительного сырья. - 1999 № 3. - С. 49-56.
3. Дукенбаева, А.Д. Анатомо-морфологическое изучение травы аянии кустарничковой / Дукенбаева А.Д., Адекенов С.М. - Алматы: Фармация Казахстана, 2004. - С. 27-29.

УДК 581.45'81: 582.998.1

*Л.М. Елисеева, М.А. Галкин*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Микроструктура черешка и эпидермы листовой пластинки некоторых представителей семейства астровые (Asteraceae)**

В работе представлены результаты дальнейших исследований отдельных представителей семейства Asteraceae [1,2]. При анализе анатомического строения черешка листа и листовой пластинки учитывались следующие признаки: 1. Форма поперечного сечения черешка; 2. Количество и вид проводящих пучков в черешке; 3. Наличие механической ткани, её вид и расположение в черешке; 4. Наличие трихом и их виды; 5. Характеристика клеток эпидермы листовой пластинки, расположение устьиц и тип устьичного аппарата.

**Амброзия полынолистная (*Ambrosia artemisiifolia* L.).** Черешок желобчатый; эпидерма с простыми многоклеточными волосками, проводящая система пучкового типа, пучки открытые, коллатеральные, округлой формы; в основании черешка проводящих пучков 7 (рис. 1 а), в средней и верхней части по 3 больших и 7-11 мелких (рис. 1 б, в), колленхима сопровождает проводящие пучки и сплошным слоем залегает за эпидермой. Клетки нижней эпидермы листовой пластинки с извилистыми антиклинальными стенками, устьиц больше, чем в верхней эпидерме, есть простые многоклеточные волоски (рис. 1 г). Клетки верхней эпидермы с извилистыми антиклинальными стенками, есть устьица и простые многоклеточные волоски (рис. 1 д). Устьичный аппарат аномоцитного типа.

**Галинсога мелкоцветковая (*Galinsoga parviflora* Cav.).** Черешок желобчатый; эпидерма с простыми многоклеточными волосками, за эпидермой сплошным слоем располагается колленхима, а в верхней части черешка – только за нижней эпидермой; проводящие пучки открытые коллатеральные в количестве 3-5; вокруг пучков находятся схизогенные вместилища. Клетки нижней эпидермы листовой пластинки крупные, антиклинальные стенки извилистые, есть устьица. Клетки верхней эпидермы разной формы со слабоизвилистыми антиклинальными стенками, есть устьица. Устьичный аппарат аномоцитного типа.

**Девясил высокий (*Inula helenium* L.).** Основание черешка разросшееся в листовое влагалище; в средней и верхней части черешок желобчатый; эпидерма с простыми многоклеточными волосками; колленхима располагается сплошным слоем за эпидермой; проводящие пучки в количестве 18-27 открытые коллатеральные, разных размеров, овальной формы, расположены в два ряда, армированы склеренхимой. Клетки нижней эпидермы листовой пластинки разные по форме и размерам, с извилистыми антиклинальными стенками, есть устьица и простые многоклеточные волоски. Клетки верхней эпидермы изодиаметрические, разной формы, антиклинальные стенки почти прямые, есть устьица и простые многоклеточные волоски. Устьичный аппарат аномоцитного типа.

**Черда трёхраздельная (*Bidens tripartita* L.).** Черешок в основании достаточно широкий, ладьевидной формы, на верхней стороне с сильно выступающим центральным пучком. За нижней эпидермой располагается колленхима. Проводящие пучки открытые коллатеральные в количестве 5, центральный пучок выделяется размерами (рис. 2 а). В средней и верхней части черешок желобчатой формы, эпидерма с редкими простыми многоклеточными волосками, колленхима располагается сплошным слоем за эпидермой; проводящих пучков 7-9, некоторые большие пучки армированы склеренхимой со стороны ксилемы (рис. 2 б, в). Клетки нижней эпидермы листовой пластинки меньших размеров, с извилистыми антиклинальными стенками, устьиц много и есть простые многоклеточные волоски (рис. 2 г). Клетки верхней эпидермы крупные, со слабоизвилистыми антиклинальными стенками, есть устьица и простые многоклеточные волоски (рис. 2 д). Устьичный аппарат аномоцитного типа.

**Дурнишник калифорнийский (*Xanthium californicum* Greene.).** Черешок желобчатый, ребристый; эпидерма с простыми одноклеточными и многоклеточными изогнутыми волосками; колленхима располагается сплошным слоем за эпидермой; проводящие пучки разной формы и размеров в количестве 14-17, пучки открытые коллатеральные, располагаются по кругу, ксилемой направлены к центру черешка. Клетки верхней и нижней эпидермы листовой пластинки с извилистыми антиклинальными стенками, есть устьица, в нижней эпидерме их больше. Устьичный аппарат аномоцитного типа.

**Дурнишник колючий (*Xanthium spinosum* L.).** Черешок в основании разросшийся в листовое влагалище, на верхней стороне сильно выступают 3 проводящих пучка, нижняя сторона слаборебристая; эпидерма с многоклеточными крупными волосками; за нижней эпидермой располагается сплошным слоем колленхима (рис. 3 а). В средней и верхней части черешок желобчатый, ребристый; эпидерма с простыми многоклеточными волосками; за эпидермой располагается сплошным слоем колленхима; проводящие пучки (9-12 штук) открытые, коллатеральные, располагаются по кругу, ксилемой направлены к центру черешка (рис. 3 б, в). Клетки нижней эпидермы листовой пластинки с извилистыми антиклинальными стенками, есть устьица, их больше, чем в верхней эпидерме, и есть простые многоклеточные волоски. В местах отхождения волосков эпидермаль-

ные клетки мелкие (рис. 3 г). Клетки верхней эпидермы разной формы, с почти прямыми антиклинальными стенками, есть устьица и простые многоклеточные волоски (рис. 3 д). Устьичный аппарат аномоцитного типа.

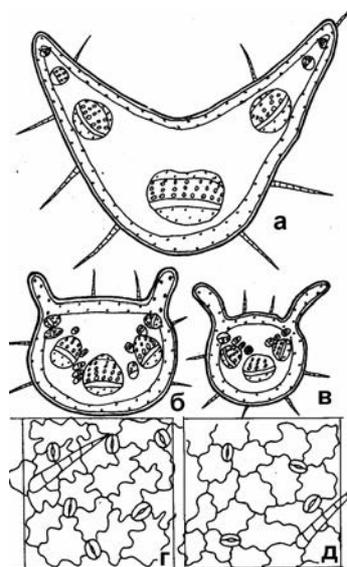


Рисунок 1 – Амброзия  
попынолистная

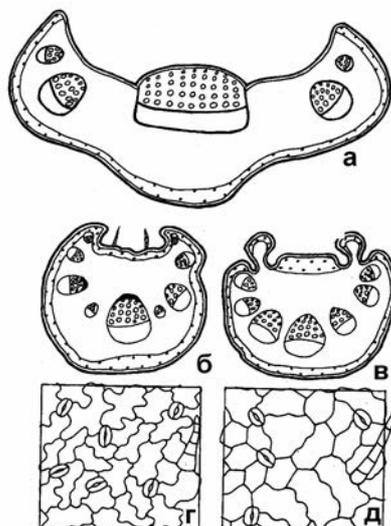


Рисунок 2 – Череда  
трёхраздельная

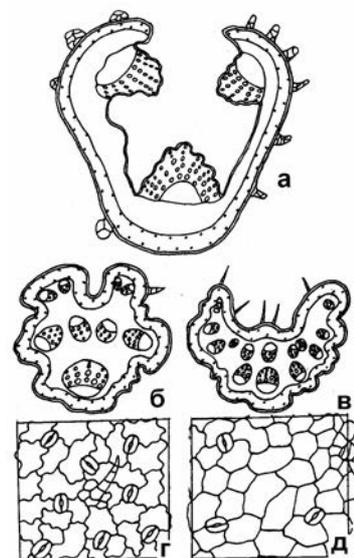


Рисунок 3 – Дурнишник  
колючий

**Пижама обыкновенная (*Tanacetum vulgare* L.).** Лист сидячий, основание листа ладьевидной формы, нижняя сторона ребристая, эпидерма с простыми многоклеточными волосками; колленхима располагается за эпидермой сплошным слоем; проводящие пучки округлой формы в количестве 5, со стороны флоэмы и ксилемы прилегают тяжи толстостенной живой паренхимы, рядом с большими проводящими пучками располагается по 2 лизигенных вместилища, в составе флоэмы есть одревесневшие элементы. Клетки нижней эпидермы листовая пластинки крупные, разной формы, антиклинальные стенки извилистые, есть устьица и редко простые многоклеточные волоски. Клетки верхней эпидермы мелкие, со слабо извилистыми или прямыми антиклинальными стенками, есть устьица. Устьичный аппарат аномоцитного типа.

**Стенактис однолетний (*Stenactis annua* (L.) Cass.).** Черешок по всей длине имеет одинаковое строение, на поперечном сечении трёхгранной формы с ребристой нижней поверхностью, крылатый; эпидерма с простыми многоклеточными волосками; колленхима располагается отдельными тяжами за нижней эпидермой по ребрам; проводящие пучки округлой или овальной формы в количестве 4, один из них очень маленький. В основании черешка в большом центральном проводящем пучке со стороны ксилемы располагается одревесневшая паренхима. Клетки нижней эпидермы листовая пластинки меньших размеров, с извилистыми антиклинальными стенками, есть устьица и простые многоклеточные волоски. Около волосков клетки эпидермы маленькие. Клетки верхней эпидермы крупные, с извилистыми антиклинальными стенками, есть устьица и простые многоклеточные волоски. Устьичный аппарат аномоцитного типа.

**Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.).** Черешок ладьевидной формы, нижняя сторона слабо-ребристая, эпидерма с простыми многоклеточными волосками; колленхима располагается за эпидермой сплошным слоем; проводящие пучки овальной формы, открытые коллатеральные, разных размеров в количестве 13. В больших пучках со стороны ксилемы и флоэмы располагается колленхима. Клетки нижней эпидермы листовая пластинки разной формы, такого же размера, как в верхней эпидерме, антиклинальные стенки более извилистые, есть устьица и простые многоклеточные волоски, клетки в волосках располагаются в несколько рядов. Клетки верхней эпидермы разной формы, со слабоизвилистыми антиклинальными стенками, есть устьица. Рядом с некоторыми устьицами располагается небольшая клетка эпидермы. Устьичный аппарат аномоцитного типа.

В результате проведённых исследований установлен пучковый тип строения проводящей системы черешка, пучки коллатеральные, армированы колленхимой или склеренхимой; клетки эпидермы листовая пластинки с прямыми или извилистыми антиклинальными стенками; устьичные аппараты аномоцитного типа.

**Библиографический список**

1. Галкин, М.А. Итоги микроморфологического исследования нодальной системы и эпидермы листа некоторых представителей семейства сложноцветные (Asteraceae) / М.А. Галкин, Л.М. Елисеева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции (60; 2005; Пятигорск): Сб. науч. тр. - Пятигорск, 2005. - С. 25-26.
2. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа: Определитель / А.И. Галушко. - Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1980. - Т. 3. - 327 с.

УДК 581.9:582.998.1(479)

**Б.Н. Житарь, О.Н. Денисенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Эколого-географическое изучение крестовника лапсановидного (*Senecio lapsanoides* DC.) флоры Кавказа**

*S. lapsanoides* является эндемиком Кавказа. По данным исследователей флоры Кавказа [1,2,3] его ареал ограничен флористическими районами Центрального Кавказа, Восточного Кавказа, а также Центрального и Восточного Закавказья. На Северном Кавказе основные фрагменты ареалов *S. lapsanoides* расположены в горных районах Кабардино-Балкарии, Северной Осетии, Ингушетии, Чечни и Дагестана.

**Центральный Кавказ.** В Верхне-Кумском районе *S. lapsanoides* распространён в пределах водораздела рек Кума и Малка до горы Бермамыт (Кисловодский флористический подрайон). Далее ареал простирается от верховий р. Малка к верховьям Псыгансу и Лескен (притоки р. Терек). Южная граница ареала проходит по водоразделу Главного Кавказского хребта от меридиана горы Эльбрус до меридиана горы Суган (Малкинский флористический район). В пределах Верхне-Терского флористического района ареал *S. lapsanoides* приурочен к бассейну верхнего Терека на северном склоне Большого Кавказа, юго-западной оконечности Сунженского хребта в пределах Северной Осетии.

**Восточный Кавказ.** На Восточном Кавказе ареал *S. lapsanoides* имеет очертания узкой полосы вдоль Главного кавказского хребта от меридиана горы Шан до его восточной оконечности.

В пределах Ассо-Аргунского флористического района *S. lapsanoides* распространён в верховьях реки Сунжа, её притоков Асса и Аргун. Далее ареал переходит в пределы верховий притока Аргуна Шароаргун. В Верхне-Сулакском флористическом районе ареал охватывает верховья Андийского, Аварского, Кара- и Казикумухского Койсу, а также бассейн реки Самур. Кубинский флористический район, административно приуроченный к территории Азербайджана, также включает часть ареала *S. lapsanoides*.

**Восточное и Центральное Закавказье.** Из территории Кубинского флористического района Восточного Кавказа ареал *S. lapsanoides* соприкасается с таковым в северной части Ширванского флористического района в пределах Восточного Закавказья.

В доступной нам литературе имеются сведения о нахождении части ареала (видимо дизъюнктивной) в пределах Триалетского хребта (Карталино-Юго-Осетинский и Триалетско-Нижекарталинский флористические районы Центрального Закавказья).

Как видно из литературных данных, ареал *S. lapsanoides* простирается с юго-востока от побережья Каспийского моря по водоразделу Главного Кавказского хребта и до границ Западного Кавказа. Следует отметить, что в литературе западная граница ареала *S. lapsanoides* приурочена к Кубано-Терскому и Кубано-Кумскому водоразделам.

В ходе проводимого нами экспедиционного обследования была обнаружена популяция *S. lapsanoides* также и на Западном Кавказе. Заросли данного вида приурочены к верхней лесной зоне и простираются вдоль правого берега реки Большая Лаба по северо-западным склонам одного из отрогов Главного Кавказского хребта. Это, скорее всего, дизъюнкция одного прерывистого ареала данного вида. Верхняя восточная граница обследованного нами района проходила по водоразделу рек Большая Лаба и Уруп от северных склонов горы Акшир до окрестностей пос. Азиатский.

**Экология популяции.** Растения исследованной нами популяции произрастают в хвойно-широколиственном лесу в пределах среднего горного и субальпийского поясов на высоте 1400-1700 м над уровнем моря. Климат этого пояса характеризуется умеренно холодным дождливым летом и мягкой очень снежной зимой. Произрастают растения на бурых горно-лесных почвах (светло- и темно-бурых).

Местообитания *S. lapsanoides* в Бело-Лабинском флористическом районе Западного Кавказа отличаются от таковых в Центральном и Восточном Кавказе. Так, если в двух последних данный вид произрастает в криволежье высокогорных субальпийских лугов с разреженной растительностью высокогорий (Восточный Кавказ), горных буковых лесах (отчасти Центральный Кавказ), то исследуемые нами места произрастания относятся к горным хвойно-широколиственным лесам. *S. lapsanoides* встречается на полянах высокоствольного буково-пихтового леса. Предпочитает отрицательные формы рельефа с богатыми, хорошо увлажненными и дрениро-

ванными почвами. Приурочен к склонам западной экспозиции. Особенно обилен в ложбинах, где развиты более богатые почвы.

Таким образом, в результате хорологического и экологического изучения распространения *S. lapsanoides* на Кавказе установлено, что основная часть его дизъюнктивного ареала расположена вдоль Главного Кавказского хребта в пределах Центрального и Восточного Кавказа. Кроме того, некоторые фрагменты ареала расположены в Грузии, Азербайджане (Центральное и Восточное Закавказье), а также на Западном Кавказе в Бело-Лабинском флористическом районе. Последняя дизъюнкция ареала обнаружена нами впервые.

#### **Библиографический список**

1. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа. Определитель: В 3 т. / А.И. Галушко. – Ростов на Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1980. – Т. 3. – С. 196.
2. Гроссгейм, А.А. Флора Кавказа: В 4 т. / А.А. Гроссгейм. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1934. – Т. 4. – С. 145–154.
3. Флора СССР: В 30 т. - Крестовник – *Senecio* L. / Под ред. Б.К. Шишкина, Е.Г. Боброва. - М.-Л., 1961. - Т. 26. - С. 699-788.

УДК 615.322.015.25:546.3

**Н.Ш. Кайшева, Н.В. Габриелян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Растительные лекарственные средства, способствующие выведению из организма ионов токсичных металлов**

По данным официальной статистики [2], из 84 млн. человек трудоспособного возраста около 7 млн. человек работают на производствах, связанных с вредными и опасными условиями труда. Наименее защищёнными являются рабочие, занятые тяжёлым физическим трудом и подвергшиеся влиянию вредных производственных факторов. Особенностью при профессиональном контакте с соединениями металлов является тенденция к накоплению в организме ионов потенциально токсичных металлов. К тому же, если учесть загрязнение токсикантами воздуха, воды, пищи, то актуальность поиска и внедрения эффективных и доступных методов оздоровления рабочих очевидна. Известно применение в профпатологии в качестве антидотов минеральных солей (магния сульфат, натрия тиосульфат, унитиол, кальция хлорид и др.), лекарственных веществ (глутаминовая кислота, кальция глутаминат, гамма-аминомасляная кислота, липоевая кислота, метионин, активированный уголь) [2]. Однако в современных условиях нужны новые подходы для защиты здоровья человека. Исследования последних лет показывают возможность применения фитопрофилактики и фитотерапии микроэлементозов, вызванных повышенным содержанием в организме работающих токсичных микроэлементов, в т.ч. литиоза, хроматоза, марганоза, кадмиоза, никелеза [1,2].

Для каждого вида растения характерно избирательное накопление микро- и макроэлементов. Это косвенно свидетельствует о возможности применения данного растения для профилактики и терапии интоксикаций, вызванных кумуляцией катионов отдельного металла-токсиканта. Учитывая эту способность растений, мы предполагаем возможность применения их в комплексной терапии определенных интоксикаций (табл. 1). Следует отметить, что все ниже перечисленные лекарственные растения включены в *Государственный реестр*.

Надо сказать, что способность ионов металлов к переходу из сырья в настои и отвары наиболее низкая у кадмия, хрома, стронция и ртути, средняя – у меди, кобальта, высокая – у свинца [2].

Перечисленные растения способны кумулировать указанные металлы во многом благодаря наличию пищевых волокон. Отметим, что наиболее сильными по действию пищевыми волокнами, способными связать токсины в неатакуемые ферментной системой человека и не всасывающиеся в кишечнике комплексы, эвакуируемые через прямую кишку, являются кислые полисахариды типа пектинов. Другим важным компонентом пищевых волокон, способным ингибировать всасывание токсинов, является целлюлоза, которая, тщательно очищая желудочно-кишечный тракт, гармонизирует работу не только трофической цепи, но и всего организма. В роли сорбента целлюлоза может связывать и выводить из организма не только тяжёлые металлы, но и вредные для организма окисленные липиды, избыток насыщенных жиров. Важным компонентом растений, играющим роль детоксикантов, являются антиоксиданты и антигипоксанты, в т.ч. содержащиеся убихиноны, катехины, аминокислоты, хлорофилл, флавоноиды, витамины, полифенольные соединения.

**Таблица 1 – Источники интоксикаций и растения, рекомендуемые для терапии интоксикаций**

<b>Источники интоксикаций</b>	<b>Растения, перспективные для терапии интоксикаций</b>
Al	Пижма обыкновенная, горец птичий, горец почечуйный, череда трёхраздельная, мать-и-мачеха, хвощ полевой, подорожник
Ba	Лапчатка прямостоячая, элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, черника обыкновенная
Cd	Зверобой продырявленный, мать-и-мачеха, пижма обыкновенная, щавель конский, тысячелистник обыкновенный, череда трёхраздельная, черника обыкновенная, полынь горькая
Co	Шиповник майский, сушеница болотная, брусника обыкновенная, черемуха обыкновенная, черника обыкновенная
Li	Сабельник болотный, дурман индийский, белена чёрная, красавка, кассия остролистная, черника обыкновенная, алоэ древовидное
Cu	Горец перечный, барбарис обыкновенный, сушеница топяная, аралия маньчжурская, элеутерококк колючий, бадан толстолистный, череда трёхраздельная, мать-и-мачеха
Mo	Багульник болотный, барвинок малый, бадан толстолистный, горец птичий, мята перечная, донник лекарственный, крапива двудомная, тысячелистник обыкновенный
Hg	Мать-и-мачеха, крапива двудомная
Pb	Полынь горькая, черника обыкновенная, ландыш майский, крушина ольховидная, арника горная, горец птичий, бадан толстолистный, мать-и-мачеха, тысячелистник обыкновенный
Sr	Анис обыкновенный, бадан толстолистный, мята перечная, брусника обыкновенная, горец змеиный, дуб обыкновенный, заманиха высокая, кровохлебка лекарственная, крапива двудомная, липа сердцевидная
Cr	Пастушья сумка, тысячелистник обыкновенный, календула лекарственная, девясил высокий, черника обыкновенная, брусника обыкновенная, подорожник большой, солодка голая, пустырник пятилопастный

Таким образом, для профилактики и лечения интоксикаций, вызванных воздействием определённых металлов, целесообразно включать в комплексную терапию лекарственные растения, или экстракты из них избирательно накапливающие данный металл.

#### **Библиографический список**

1. Исаев, В.А. Биологически активные добавки в аптечном ассортименте / В.А. Исаев // *Экономический вестник фармации*. – 2003. – № 6. (64). – С. 35-38.
2. Садовская, Н.Ю. Фитокоррекция при вредном воздействии металлов / Н.Ю. Садовская // *Российские аптеки*. – 2004. – № 7-8. – С. 71-73.

УДК 582.998.2:581.3'8

**Ю.Б. Коновалов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Морфолого-анатомическое изучение полыни австрийской**

Полынь австрийская (*Artemisia austriaca* Jacq., сем. Asteraceae) – многолетнее травянистое растение, широко распространённое в Европейской части России, на Кавказе, в Западной и Восточной Сибири, Средней Азии. Произрастает в степях, поймах и долинах рек, на лугах, лесных полянах, каменистых склонах, достигая в высоту 70 см [1]. Применяется в виде настоек, настоев, отваров, как ранозаживляющее, противосудорожное, анальгетическое, возбуждающее аппетит, антигельминтное средство, при отёках, дисменорее [2]. В курсе фармакогнозии её изучают как возможную примесь к сырью полыни горькой (*Artemisia absinthium*) [3].

Целью работы является морфолого-анатомическое изучение п. австрийской и описание отличительных диагностических признаков п. австрийской от п. горькой.

Нижние листья растения черешковые (1,5-4 см длиной и 1-3 см шириной), дважды перисторассеченные, их сегменты в числе 1-2 пар, в свою очередь, пальчато- или перисторассечённые на линейные и заострённые доли, по контуру овальные. Листья просветляли в 3% растворе натрия гидроксида и готовили микропрепараты покровной ткани листа (рис. 1). Клетки эпидермиса верхней стороны листа варьируют от округлой до овальной

формы, со слабоизвилистыми клеточными стенками. Клеточные стенки нижнего эпидермиса сильноизвилистые. По размерам основные клетки эпидермиса примерно равны замыкающим клеткам устьица, неравные; стенки их с несколькими неравно-крупными извилинами (от трёх до пяти). Устьица аномоцитного типа (1), расположены с обеих сторон листа, на нижней части их в несколько раз больше. Волоски двух типов: извилистые одноклеточные (2) и многочисленные Т-образные (3), которые состоят из одноклеточной ножки и ленто-видной клетки с острыми краями. Эфирномасличные желёзки (4) имеют характерное для астровых строение и встречаются на обеих сторонах листа.

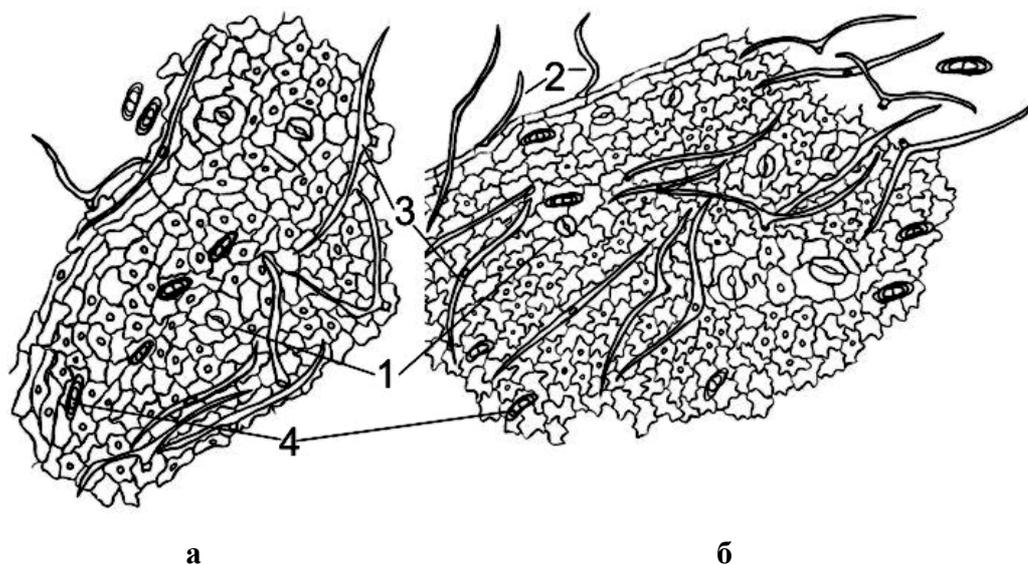


Рисунок 1 – а – верхний эпидермис листа, б – нижний эпидермис листа

Цветков от пяти до семи, внутренний очень маленький, почти нитевидный, к основанию расширенный, лопасти рыльца нитевидные, торчащие. Цветки диска обоеполые, в числе 7-8, венчик узкоконический, на верхушке волосистый. Верхний эпидермис трубчатого цветка (рис. 2) состоит из вытянутых тонкостенных клеток со слегка извилистой стенкой (1), а в нижней части венчика клетки имеют округлую форму. Обнаружены неспециализированные клетки с внутренним пигментированным содержимым, окрашивающимся суданом III в красно-оранжевый цвет (2). Желёзки обнаруживаются на всей поверхности, но по краю их больше (3). Кроме того, встречается многочисленная пыльца.

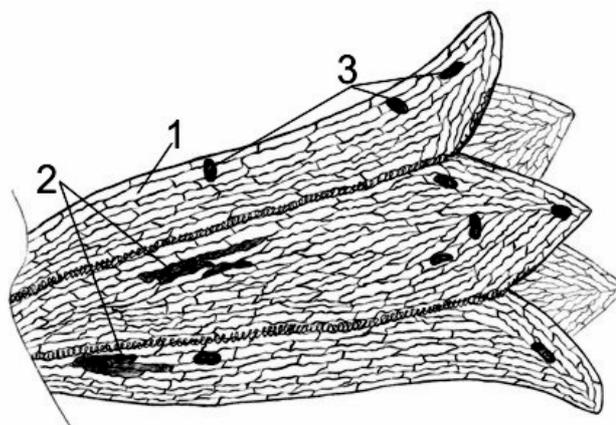


Рисунок 2 – Эпидермис трубчатого цветка

Отличительные диагностические признаки п. австрийской от п. горькой [4,5] приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Отличительные диагностические признаки п. австрийской от п. горькой**

Диагностический признак	<i>A. austriaca</i>	<i>A. absinthium</i>
Высота	до 70 см	до 125 см
Внешний вид растения	беловатое от густых шелковистых волосков	серовато-серебристое, обильны короткие шелковистые волоски
Прикорневые листья	дважды перисторассеченные	трижды перисторассеченные
T-образные волоски	состоят из длинной извилистой лентовидной клетки с заостренными краями и одноклеточной ножкой, расположенной по центру; покрывают все растение, включая цветки	состоят из прямой лентовидной клетки с тупыми краями и нескольких мелких клеток, расположенных в ряд и образующих ножку
Строение клеток эпидермиса	на нижнем эпидермисе клетки имеют сильноизвилистые стенки	одинаковое строение клеток верхнего и нижнего эпидермиса

#### **Библиографический список**

1. Флора СССР / Под ред. В.Л. Комарова. – М.-Л.: Изд-во Академии наук СССР, 1961. – Т. XXVI. – С. 498-499.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae). – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
3. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 765 с.
4. Долгова, А.А. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии / Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. – М.: «Медицина», 1977. – 255 с.
5. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия / Д.А. Муравьева. – М.: «Медицина», 1991. – 560 с.

УДК 615.322:547.814:582.929.4].074 (470.630)

**А.А. Круглая**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Накопление фенольных соединений в зопнике клубненосном, произрастающем на Северном Кавказе**

Зопник клубненосный (*Phlomis tuberosa L.*) – широко распространённое многолетнее травянистое растение из семейства губоцветных – *f. Lamiaceae (Labiatae)*. Растение высотой 70-120 см. Корни длинные, с клубневидными утолщениями. Стебель четырёхгранный, простой или ветвистый, в верхней части голый или с редкими простыми волосками. Листья сверху зелёные, шершавые от редких волосков, снизу матово-оливковые, по жилкам с простыми волосками. Нижние листья треугольно-сердцевидные, длинночерешковые, городчатые; стеблевые листья немногочисленные, яйцевидно-ланцетные, с сердцевидным основанием; верхушечные – сидячие, с тупым или клиновидным основанием, городчато-пильчатые. Цветки собраны в пазухах листьев густыми мутовками, отдалёнными друг от друга и снабжёнными многочисленными шиловидными прицветниками, превышающими чашечку. Венчик розовый или лиловый, орешки на верхушке пушистые. Цветёт с мая по август.

Произрастает преимущественно в южной полосе европейской части страны, на Кавказе, юге Сибири, Дальнем Востоке, встречается в Казахстане и Кыргызстане, в небольшом количестве – в Удмуртии и Башкортостане. Растёт на сухих степных склонах, залежах, лесных опушках, среди кустарников, на каменистых склонах, на сорных местах.

Зопник клубненосный широко используется в народной медицине при заболеваниях печени [4].

В составе биологически активных веществ этого растения обнаружены флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества, полисахариды.

Целью работы явилось изучение накопления фенольных соединений в разные фазы вегетации для проведения фармакогностических исследований.

Первым этапом наших исследований явилось определение товароведческих показателей согласно методикам, изложенным в ГФ XI [3]. Данные приведены в табл. 1.

Для изучения влияния фазы вегетации на содержание фенольных соединений заготавливали траву зопника клубненосного в различные календарные сроки в одном из районов Северного Кавказа (Андроповский район Ставропольского края).

Таблица 1 – Результаты товароведческого анализа, %

Показатель	Результаты
Влажность	9,65
Общая зола	4,46
Экстрактивные вещества	31,25 (экстрагент – 70% спирт этиловый)

Для идентификации дубильных веществ из сырья готовили водное извлечение, с которым и проводили реакции с железозамонийными квасцами, 10% раствором ацетата свинца, с желатином и бромной водой. Количественное содержание дубильных веществ определяли перманганатометрическим методом [2].

Для качественного определения фенольных соединений готовили этанольные, бутанольные, этилацетатные фракции и проводили реакции: с водным раствором хлорида железа (III), цианидиновую пробу, с водным раствором натрия гидроксида, раствором ацетата свинца [1]. Количественное содержание флавоноидов определяли спектрометрическим методом с использованием кислотного гидролиза и реакции комплексообразования с алюминия хлоридом в пересчёте на рутин [3].

Из табл. 2 видно, что максимальное содержание фенольных соединений отмечается в фазу полного цветения (июнь, июль), а наименьшее их количество приходится на фазу плодоношения (сентябрь). Поэтому на основании полученных результатов рекомендуемый срок заготовки сырья в фазы: начало вегетации, бутонизация и полное цветение.

Таблица 2 – Результаты изучения накопления фенольных соединений в траве зопника колючего

Фазы вегетации	Содержание, %	
	Дубильные вещества	Флавоноиды
Начало вегетации (апрель)	4,71±0,04	1,51±0,04
Бутонизация (май)	4,82±0,03	1,57±0,03
Полное цветение (июнь, июль)	5,15±0,02	1,87±0,02
Завязывание плодов (август)	4,52±0,04	1,46±0,03
Плодоношение (сентябрь)	4,26±0,04	1,35±0,03

Таким образом, трава зопника клубненосного, собранная в фазу полного цветения, представляет интерес для проведения фармакогностических исследований, а также позволяет использовать зопник клубненосный в качестве лекарственного сырья.

#### Библиографический список

1. Беликов, В.В. Избирательный метод анализа флавоноидов в фитохимических препаратах/ В.В. Беликов, Т.В. Точкова, Л.Г. Колесник // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: Материалы докл. всесоюз. конф. – М., 1991. – Ч. 2. – С. 142.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа/ МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырьё/ МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – СПб., 1991. – С. 65-66.

УДК 581.45.582.5

Т.П. Куликова, М.А. Галкин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Микроморфологическое исследование черешка и эпидермы листа некоторых видов рода герань (*Geranium L.*)

Ранее мы сообщали об изучении микроструктуры черешка и эпидермы листа 14 видов рода *Geranium L.* [1,4]. В данной работе приведены сведения ещё о шести видах рода, произрастающих на Северном Кавказе [3], с целью выявления новых признаков, которые могут быть использованы в диагностике таксонов.

Микроструктура черешка изучалась на серийных поперечных срезах. Структура эпидермы листа приводится на основании анализа верхней и нижней эпидермы листовых пластинок средних листьев. Тип устьичного аппарата идентифицирован по М.В. Барановой [2].

**Geranium linearilobum DC. (герань линейнолопастная).** Черешок в основании желобчатый, нижняя сторона ребристая, проводящая система пучкового радиального типа. Количество проводящих пучков в основании три, два из которых агрегатные, в средней части черешка проводящих пучков пять, в верхней – четыре.

Антиклинальные стенки основных клеток эпидермы слабоизвилистые. Устьица расположены на верхней и нижней эпидерме аномоцитного типа, на верхней и нижней эпидерме листа расположены одноклеточные кроющие трихомы.

**Geranium ruprechtii Woron. (герань Рупрехта).** Черешок в основании желобчатый, нижняя сторона ребристая, проводящая система пучкового радиального типа. Количество проводящих пучков на протяжении всего черешка сохраняется и равно пяти. В нижней части черешка проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы со стороны флоэмы. В средней части черешка склеренхима залегает кольцом. В верхней части черешка склеренхимы нет.

Антиклинальные стенки основных клеток эпидермы сильно извилистые. Устьица расположены на верхней и нижней эпидерме аномоцитного типа. На верхней и нижней эпидерме расположены одноклеточные кроющие трихомы.

**Geranium sylvaticum L. (герань лесная).** Черешок в основании желобчатый, нижняя сторона ребристая, проводящая система пучкового радиального типа. Форма черешка и количество проводящих пучков меняется от основания к верхней части черешка. В основании черешка проводящих пучков девять, а на верхней его части их семь. В средней части черешка один проводящий пучок агрегатного типа.

Антиклинальные стенки основных клеток верхней и нижней эпидермы слабоизвилистые. Устьица расположены на верхней и нижней эпидерме аномоцитного типа. На нижней и верхней эпидерме расположены простые кроющие трихомы.

**Geranium platypetalum F. et M. (герань плосколепестная).** Черешок в основании цилиндрический, проводящая система пучкового радиального типа. Форма черешка сохраняется на всем протяжении. Количество проводящих пучков уменьшается от основания к его верхней части от 8 до 5. В нижней и средней части черешка хорошо развита склеренхима, образующая кольцо над проводящими пучками.

Антиклинальные стенки основных клеток верхней и нижней эпидермы сильно извилистые. Устьица расположены на верхней и нижней эпидерме аномоцитного типа. На верхней и нижней эпидерме расположены простые кроющие трихомы.

**Geranium sanguineum L. (герань кровянокрасная).** Черешок в основании желобчатый. Проводящая система пучкового радиального типа. Форма черешка меняется от основания к его верхней части. Количество проводящих пучков на протяжении всего черешка не изменяется и равно четырём. Проводящие пучки армированы тяжом склеренхимы со стороны флоэмы. В средней и верхней части черешка расположена полость.

Антиклинальные стенки основных клеток верхней и нижней эпидермы сильно извилистые. Устьица расположенные на верхней и нижней эпидерме аномоцитного типа. На верхней и нижней эпидерме расположены простые одноклеточные кроющие трихомы.

**Geranium lucidum L. (герань блестящая).** Черешок в основании желобчатый, проводящая система пучкового радиального типа. Форма черешка сохраняется на всем протяжении. Количество проводящих пучков по пяти в основании и верхней его части, в средней части черешка их четыре. Проводящие пучки армированы склеренхимой, расположенной над флоэмой в верхней и нижней части черешка.

Антиклинальные стенки основных клеток эпидермы сильно извилистые. На верхней и нижней эпидерме устьица аномоцитного типа. На верхней и нижней эпидерме расположены простые кроющие трихомы.

В результате исследования установлено, что у пяти видов черешок в основании имеет желобчатую форму, у одного вида – цилиндрическую. Проводящая система черешка у всех видов пучкового радиального типа. У двух видов встречаются агрегатные проводящие пучки (*G. sylvaticum* L. и *G. linearilobum* D.C.).

У двух видов – *G. Ruprechtii* Woron. и *G. sanguineum* L. количество проводящих пучков на протяжении всего черешка сохраняется. У всех видов устьица расположены как на верхней, так и на нижней эпидерме, устьичный аппарат у всех видов аномоцитного типа. Для всех видов характерно опушение из простых кроющих волосков.

#### **Библиографический список**

1. Галкин, М.А. *Микроморфологическое исследование черешка и эпидермы листа некоторых видов рода Geranium L.* / М.А. Галкин, Т.П. Куликова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58-й межрегион. науч. конф. - Пятигорск, 2003.* - С. 21-23.
2. Баранова, М.А. *Классификация морфологических типов устьиц* / М.А. Баранова // *Ботан. журн.* - 1985. -Т. 20, № 12. - С. 1585-1595.
3. Галушко, А.И. *Флора Северного Кавказа: Определитель* / А.И. Галушко. - Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1980. - Т. 3. - 327 с.
4. Metcalfe, C.R. *Anatomy the Dicotyledons* / C.D. Metcalfe, L. Chaek. - Oxford, 1950. - Vol. 1. - 724 p.

УДК 615.322'356:577.164.32].012.014.074

С.П. Лукашук, А.Н. Богданов, И. Чаплыгина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Трава горца сахалинского – дополнительный источник рутина

Одной из актуальных проблем современной фармакогнозии является поиск лекарственного растительного сырья, обладающего Р-витаминной активностью. Основными растительными источниками рутина являются: софора японская, кожура цитрусовых, гречиха посевная. В медицинской практике препараты, обладающие Р-витаминной активностью, применяются для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза витамина Р, при заболеваниях, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов: геморрагических диатезах, гипертонической болезни и др. [1].

Целью исследования явилось фитохимическое и технологическое изучение травы горца сахалинского (*P. sachalinense*) как дополнительного источника рутина.

Горец сахалинский – *Polygonum sachalinense* Fr. Schmidt., сем. *Polygonaceae* – многолетнее травянистое растение дальневосточного ареала, высотой до 2-3 м. Листья широко-овальные, обратнойцевидные, черешковые, соцветие – метелка, цветки беловатые, плоды – трёхкрылые орешки.

Фитохимическому изучению подверглись образцы сырья горца сахалинского, сырьё собрано в фазу цветения и плодоношения. С помощью качественных реакций и хроматографического метода анализа в сырье обнаружены: флавоноиды, дубильные вещества конденсированной группы, органические кислоты [2].

Хроматографический анализ фракции флавоноидов проводили, используя бумажную хроматографию входящим методом в системе бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:5) и кислоте уксусной 15%. Данные хроматографического анализа позволили идентифицировать по значению  $R_f$  и положению на хроматограмме, а также характеру свечения в УФ свете и видимой области, в сравнении со свидетелями: рутин ( $R_f=0,78$ ) и кверцетин ( $R_f=0,06$ ). Хроматографическим методом анализа в сырье горца сахалинского были обнаружены органические кислоты.

Проведено количественное определение обнаруженных в сырье БАВ. Установлена их оптимальная локализация по органам.

Распределение флавоноидов в сырье горца сахалинского неравномерно, наибольшее содержание обнаружено в листьях – 3,1%, траве – 3,4%, несколько меньшее – в цветках – 2,9% и минимально в плодах – 1,6%. Флавоноиды определяли методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчёте на рутин [3,4]. Дубильные вещества максимально накапливаются в траве – 6,8% (перманганатометрия). Органические кислоты определяли методом нейтрализации, максимальное содержание обнаружено в траве – 3,3%. Таким образом, наибольшая локализация БАВ установлена в траве.

Проведены исследования по разработке технологии сухого экстракта и получения на его основе таблеток. Определены оптимальные условия экстрагирования: экстрагент – 70% этиловый спирт, размер частиц сырья – 3 мм, соотношение фаз – 1:10. Извлечение получили методом 3-х кратной мацерации, последующим сгущением и высушиванием.

Полученный экстракт представляет собой порошок коричневого цвета, своеобразного запаха, горького вкуса. Растворим в этиловом спирте различных концентраций.

Экстракт стандартизировали по содержанию влаги (3,92%), тяжёлых металлов (не более 0,01%), флавоноидов (5,62%).

На основе экстракта получены таблетки следующего состава: сухой экстракт, крахмал как разрыхлитель, тальк как скользящее средство, молочный сахар – наполнитель, аэросил – для улучшения распадаемости таблеток.

Полученные таблетки тёмно-бурого цвета с мельчайшими вкраплениями, своеобразного запаха, горького вкуса, имеют правильную форму, «риску», поверхность гладкая, однородная.

Стандартизацию таблеток проводили по ряду технологических характеристик и действующим веществам. Содержание суммы флавоноидов, в пересчёте на рутин, в таблетках составило  $0,0184 \pm 0,01\%$ .

Выращенный в регионе Кавказских Минеральных Вод горец сахалинский может быть предложен как дополнительный источник рутина.

#### Библиографический список

1. Бандюкова, В.А. Природные С-гликозиды флавоноидов / В.А. Бандюкова, В.А. Югин // Химия природных соединений. - 1981. - № 1. - С. 5-24.
2. Исследование травы гречихи и полученных из нее лекарственных форм, содержащих рутин и микроэлементы / Л.М. Козлова, Н.И. Гринкевич, Н.Г. Югарова и др. // 55 Межвуз. науч. конф. - Исследование лек. препаратов природного и синтетического происхождения: Материалы... - Томск, 1975. - С. 129-130.
3. Соколов, И.В. Количественное определение рутина при переработке софоры японской / И.В. Соколов, К.А. Сабиров, В.И. Гунар // Хим.-фармац. журн. - 1989. - Т. 23, № 11. - С. 1367-1370.

4. *Спектрофотометрическое определение флавоноидов в лекарственном растительном сырье / А.С. Саушкина, В.А. Бандюкова, Е.Н. Верейчик и др. // Регион. конф. по фармации, фармакогнозии, подготовке кадров (51; 1996; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 1996. – С. 93.*

УДК 615.322:582.711.71].074:543.42

**Е.В. Малюк, О.Н. Денисенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение элементного состава в надземной части сабельника болотного (*Comarum palustre* L.)**

Сабельник болотный – *Comarum palustre* L. – многолетний полукустарничек, произрастающий в заболоченных лесах и лугах, по берегам разных водоёмов европейской части России, во всех районах Западной и Восточной Сибири, в Приморье, на Камчатке, Сахалине, Курилах, на Кавказе.

В народной медицине это растение применяется при ревматизме, остеохондрозе, радикулитах, желудочных болях, кровотечениях, заболеваниях печени (желтуха, холецистит), желудочно-кишечного тракта, туберкулёзе, тромбозе, ангине, нарушении обмена веществ, маточных кровотечениях. Свежесобранную и измельчённую траву прикладывают к гноящимся ранам. Проводятся исследования, связанные с разработкой противоопухолевых средств из этого растения.

Методом бумажной хроматографии в этилацетатной фракции в траве сабельника болотного в системах растворителей н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5) и 15% уксусная кислота были идентифицированы феруловая, хлорогеновая, кофейная, п-кумаровая и синаповая кислоты, содержание фанолкарбоновых кислот составило  $1,34 \pm 0,026\%$  в пересчёте на кофейную кислоту. Этим же методом в системах растворителей н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5) и 15% уксусная кислота идентифицированы кверцетин и кемпферол, хроматографирование вели совместно с истинными образцами (свидетелями). Содержание суммы флавоноидов в траве сабельника болотного составило  $1,354 \pm 0,0012\%$ , определение проводили методом дифференциальной спектрофотометрии. Из кумаринов методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil в системах бензол – этилацетат (9:1), бензол – метанол (8:2), бензол – этилацетат (2:1), бензол – ацетон (9:1) идентифицирован умбеллиферон ( $R_f=0,7$ ). Содержание дубильных веществ составило  $13,25 \pm 0,39\%$ . Установлено также присутствие каротиноидов –  $12,5 \pm 0,21\text{мг}\%$ , сапонинов в пересчёте на урсоловую кислоту –  $7,83 \pm 0,13\%$ .

Минеральные вещества, наряду с витаминами и другими биологически активными веществами, являются обязательными элементами, обеспечивающими нормальное течение процессов жизнедеятельности организма человека; недостаток или избыток микроэлементов приводит к ряду эндемий [1]. Лучшими накопителями макро- и микроэлементов являются растения, которые оказывают несомненный терапевтический эффект в лечении человека и животных, в том числе и потому, что минеральные вещества находятся в них в наиболее доступной и усвояемой форме и в наборе, свойственном живой природе в целом [2]. Поэтому целью настоящей работы было изучение макро- и микроэлементного состава травы сабельника болотного, собранного в окрестностях г. Бийска в августе 2004 года.

На базе *испытательной лаборатории филиала ГУ «Пятигорского центра стандартизации, метрологии и сертификации»* изучен микроэлементный состав травы сабельника болотного. Определение проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии на приборе ДФС-8-1 с использованием ГСО горных пород и руд в качестве образцов сравнения. Прибор состоит из двух частей – испарителя и атомизатора, которые представляют собой графитовые трубки, нагреваемые электрическим током. В испарителе производится испарение помещённой в него пробы. Пары пробы, содержащие в том числе анализируемый элемент, потоком аргона, продувочного пучка, переносятся в атомизатор. Через атомизатор пропускается пучок света и по поглощению на определённой длине волны определяется содержание элемента [3]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Микро- и макроэлементы травы сабельника болотного**

<b>Элемент</b>	<b>Содержание, %</b>
Калий	0,21
Кальций	1,35
Магний	0,21
Железо	0,3
Натрий	0,16
Марганец	0,084
Медь	0,00007
Цинк	0,00084
Кобальт	0,000025

Элемент	Содержание, %
Хром	0,000252
Алюминий	0,03
Барий	0,008403
Никель	0,000025
Стронций	0,006723
Свинец	0,0000034
Литий	0,00084
Ванадий	0,000025
Молибден	0,000042
Олово	0,000042
Фосфор	0,084034
Висмут	менее 0,000025
Иттрий	менее 0,000084
Серебро	0,0000042
Титан	0,002521
Цирконий	менее 0,00025
Иттербий	менее 0,000025
Скандий	менее 0,000025
Бериллий	менее 0,000025

Всего в исследуемом сырье было обнаружено 28 элементов, среди которых, что немаловажно, в качестве основных – калий, магний, кальций и железо.

#### Библиографический список

1. Алексеевко, В.А. Химические элементы в окружающей среде и развитие организмов / В.А. Алексеевко // Геохимия биосферы: Материалы 2-го Междунар. совещ. - Новороссийск, 1999. - С. 106-111.
2. Кабата-Пендиас, А. Микроэлементы в почвах и растениях / Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. - М., 1989.
3. Методические указания по атомно-абсорбционным методам определения токсичных элементов в пищевых продуктах и пищевом сырье. – М.: Государственный комитет санэпиднадзора РФ, 1992.

УДК 615.322:582.681.26].074

А.М. Мартынов

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

### Фитохимическое исследование фиалки сахалинской (*Viola sachalinensis* Boiss.)

Фиалка сахалинская (*Viola sachalinensis* Boiss., сем. *Violaceae*) распространена в Сибири и на Дальнем Востоке. Сведения по исследованию химического состава данного вида в литературе отсутствуют [2]. Растения рода фиалка издавна используются в научной и народной медицине при различных заболеваниях. Однако из множества видов распространённых на территории РФ, только два являются зарегистрированными: фиалка трёхцветная и фиалка полевая. Поиск и внедрение новых объектов среди генетически близких видов – актуальная проблема.

Целью наших исследований явилось фитохимическое изучение травы фиалки сахалинской. Определение основных биологически активных соединений осуществлялось по методикам ГФ XI [1]. Для этого использовали водные и водноспиртовые извлечения различной концентрации. С помощью качественных реакций обнаружены: флавоноиды, антоцианы, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества и полисахариды.

Обнаруженные нами в траве фиалки сахалинской группы природных соединений могут представлять определённый интерес для медицинской практики. Известно, что группа полифенольных соединений обладает антиоксидантными, противовоспалительными и другими свойствами. Это и послужило основанием к углублённому изучению данного растительного объекта.

Количественную оценку полифенольных соединений в водных извлечениях травы фиалки сахалинской проводили методом перманганатометрии по ГФ XI для дубильных веществ. В результате установлено, что их содержание варьирует от 1,61 до 4,96% в пересчёте на танин.

Методом ВЭЖХ на приборе «Милихром А-02» установлено наличие 6 веществ флавоноидной структуры, из которых два идентифицированы как рутин и гиперозид.

Количественное определение флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом. В основе этого метода лежит реакция комплексообразования с алюминия хлоридом, позволяющая количественно оценить со-

держание производных флавонола. Результаты исследования показали, что содержание флавоноидов в траве составляет от 1,6 до 1,9% (в пересчёте на рутин).

Полисахариды в траве фиалки сахалинской изучали в водном извлечении. Количественное определение их проводилось гравиметрическим методом, путём осаждения спиртом этиловым. Содержание водорастворимых полисахаридов в надземной части данного объекта составляло от 4,32 до 6,9%.

Таким образом, полученные нами данные представляют интерес для дальнейших исследований химического состава фиалки сахалинской.

#### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав и использование / Под ред. А.А. Федорова. – Л.: Наука, 1985. – С. 20-29.

УДК 615.322:582.998.2].07:543.544.943.3

**Т.Д. Мезенова, И.В. Пшукова**

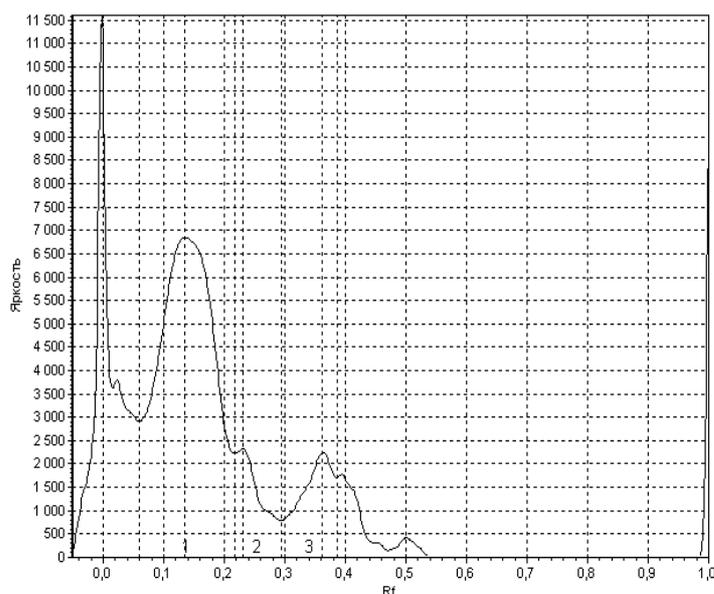
**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Изучение аминокислотного и фенольного состава травы василька шипиконосного**

Растения рода василёк (*Centaurea L.*) широко распространены на территории России. В медицине используются в качестве мочегонного, желчегонного, противовоспалительного средств. Биологически активные вещества ряда видов василек представлены фенольными соединениями, полисахаридами и другими классами природных веществ.

Целью работы явилось изучение аминокислотного состава и некоторых полифенолов василька шипиконосного, произрастающего на Северном Кавказе.

Для изучения качественного состава готовили водные, а также спиртовые извлечения. В водных экстрактах определяли аминокислоты, а в спиртовых – полифенолы. Аминокислотный состав изучали методом тонкослойной одномерной хроматографии на пластинах Sorbfil ЗАО Сорбполимер, г. Краснодар. Хроматограммы обрабатывали по программе «Видеоденситометр Sorbfil». Тип сорбента – силикагель СТХ-1А. Система растворителей: н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (40:10:5) [1]. В качестве свидетелей использовали 0,1%-ные растворы следующих аминокислот (АК): аланин, аргинин, глицин, аспарагин, аспарагиновая кислота, гистидин, глутаминовая кислота, глутамин, β-фенилаланин, серин, метионин, пролин, тирозин, триптофан, цистеин, трионин, орнитин в 10% водном пропаноле (рис. 1).



№ пика	R <sub>f</sub>	S	%
1	0,16	489216	74,6
2	0,23	75394	11,5
3	0,36	90951	13,9

**Рисунок 1 – Хроматограмма аминокислот водного экстракта**

Пробы наносили на пластины размером 2×10 см. Длина пробега растворителя ~ 9 см. Хроматограмму высушивали на воздухе при комнатной температуре до удаления запаха растворителей, обрабатывали раствором нингидрина и высушивали в сушильном шкафу при 100°C в течение 5-10 минут. Для проявления АК использовали 0,25%-ный раствор нингидрина в воде. Для идентификации свободных АК в растительном экстракте использовали величину  $R_f$ , а также сравнение с хроматограммой свидетелей.

На хроматограммах визуально обнаруживалось 3 пятна характерного цвета:

1. Пятно розового цвета,  $R_f=0,15-0,17$  (пролин, аспарагин, глутамин). По окраске пятна, а также по его устойчивости при хранении хроматограммы можно предположить, что это пятно может соответствовать пролину, т.к. аспарагин светло-коричневого цвета, обесцвечивается при хранении; глутамин оранжевого цвета.
2. Пятно фиолетового цвета,  $R_f=0,20-0,22$ , обесцвечивается при хранении (аспарагиновая кислота).
3. Пятно светло-оранжевого цвета,  $R_f=0,36$  (глутаминовая кислота, треонин, аланин).

По яркости окраски и площади пятен доминирующими на хроматограмме являются вещества, по своим характеристикам соответствующие пролину и аспарагиновой кислоте.

Чувствительность метода: для пролина – 0,07 мкг, для аспарагиновой кислоты – 0,1 мкг. Для визуальной идентификации пятен, соответствующих пролину и аспарагиновой кислоте, хроматограмму экстракта сравнивали с хроматограммой смеси свидетелей пролина и аспарагиновой кислоты. По положению пятен, по окраске и по величинам  $R_f$  аспарагиновой кислоты и  $R_f$  пролина хроматограммы идентичны (табл. 1).

Количественное определение АК, идентифицированных как пролин и аспарагиновая кислота, определяли по площади пятен. Для построения градуировочных графиков использовали 0,1% стандартные растворы пролина и аспарагиновой кислоты. Градуировочные графики строили в координатах: площадь пятна (S) – масса АК стандарта (m, мкг). Найдено, что содержание пролина составляет 0,80 мг%; аспарагиновой кислоты – 0,16 мг%.

**Таблица 1 – Хроматографические характеристики свободных аминокислот**

Экстракт	$R_f$	Свидетель	$R_f$
Пятно 1 (роз.)	0,15	Пролин (роз.), аспарагин (св. кор.), глутамин (оранж.)	0,18; 0,19; 0,16 соотв.
Пятно 2 (фиол.)	0,21	Аспарагиновая кислота	0,22
Пятно 3 (св. оранж.)	0,36	Глутаминовая кислота, треонин, аланин	0,38; 0,33; 0,35 соотв.

Изучали также фенольный состав надземной части василька. Качественно были обнаружены флавоноиды, в т.ч. антоцианы, фенолоксиолы и кумарины. Их наличие доказано и хроматографией на бумаге (системы: 15%, 30% уксусная кислота; ЭМВ (10:2:3); БУВ (4:1:5). Вещества идентифицировали по окраске пятен до и после проявления хромогенными реактивами, а также используя спектральные данные (УФ спектры). Анализ хроматограмм даёт возможность предположить наличие флавоноидов: рутин, кверцетин, лютеолин. Определение содержания флавоноидов и антоцианов проводили спектрофотометрическими методами; сумма флавоноидов в пересчёте на кверцетин составила 1,3%; сумма антоцианов в пересчёте на цианидин-3,5-дигликозид составила 3,72%.

**Библиографический список**

1. Изучение компонентного состава аминокислот в гомеопатических матричных настойках арники горной / Е.В. Яковлева, З.П. Костенникова. Л.А. Баратова, Г.С. Левандовский // Фармация. – 2002. - № 5. – С. 11- 14.

УДК 615.322:547.587.5:582.794.1].07:543

**З.М. Нерсеян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Фенолкарбоновые кислоты травы кориандра посевного**

Среди природных полифенольных соединений одно из важнейших мест занимают фенолкарбоновые кислоты и их производные. Ещё в 60-е годы прошлого столетия было показано, что данные соединения являются необходимыми компонентами в биосинтезе многих фенилпропанов [5], они участвуют в процессе дыхания растения, повышают устойчивость растения к действию патогенных микроорганизмов и др. [3]. Кроме того, было доказано, что значительной части этих веществ присущ ряд ценных фармакологических свойств [4]. Оксикоричные кислоты и их сложные эфиры обладают направленным действием на функцию печени, желчевыводящих путей и почек. Среди большого числа растительных источников фенольных соединений наше внимание привлекло всем известное пищевое растение – кориандр посевной, который широко применяется в народной медицине как антисептическое и болеутоляющее средство при гастритах и язвенной болезни желудка. Плоды входят в состав желчегонного и желудочного сборов. В народной медицине народов Закавказья имеется бога-

тый опыт по применению травы кориандра в комплексе с кисломолочными продуктами как гипотензивного средства.

Проведённые ранее исследования показали, что сухие водные, водно-спиртовые и спиртовые извлечения из травы кориандра содержат большое количество как заменимых, так и незаменимых аминокислот и характеризуются широким полифенольным комплексом, представленным в основном производными гидроксикумаринов и флавоноидов.

Цель работы – выделение и идентификация фенолкислот, которые совместно с другими полифенолами данного растения могут определять фармакологическую активность (антистрессорная, гипотензивная и ноотропная). Объектом исследования являлась надземная часть кориандра посевного, собранная в июле-августе 2004 года в фазу цветения растения. Сырьё высушивали в тени, измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 5 мм. Остаточная влажность сырья составляла 3,5-4,3%.

Для определения фенолокислот полученное сухое сырьё трижды экстрагировали 80% спиртом этиловым при кипении в колбе с обратным холодильником на водяной бане при температуре 60-70°C и постоянном перемешивании (время экстракции – 1 ч. от начала кипения, при первом экстрагировании соотношение экстрагент – сырьё – 1:7, при двух последующих – 1:5). Полученные извлечения фильтровали в горячем виде и объединяли. Из объединённого водно-спиртового извлечения под вакуумом удаляли спирт и остаток подкисляли хлороводородной кислотой до pH=4. Затем трижды обрабатывали диэтиловым эфиром в делительной воронке и извлекали фенолокислоты этилацетатом. Полученное этилацетатное извлечение изучали на наличие фенолокислот при помощи бумажной хроматографии в системе бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5) [1].

На хроматограмме было обнаружено три зоны адсорбции ( $R_f$  0,3; 0,61 и 0,89), имеющих голубую и голубовато-фиолетовую флюоресценцию в УФ свете. Далее хроматограмму обрабатывали реактивами: парами аммиака, 1%-ным раствором хлорида железа (III) и реактивом Паули [1].

Обнаруженные соединения были отнесены к фенолкарбоновым кислотам.

Для детального изучения компонентного состава фенолокислот применяли метод ВЭЖХ [2]. Для исследования надземную часть кориандра измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по ГОСТ 214-83, экстрагировали 96% этиловым спиртом и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спиртовой смеси. Полученные извлечения фильтровали в горячем виде и соответственно объединяли. Растворитель из фракции удаляли под вакуумом и полученный остаток выпаривали в фарфоровой чашке на водяной бане до суха. Таким путём был получен сухой спиртовой экстракт. Для ВЭЖХ анализа – около 0,1 г (точная навеска) экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 20 мл 40% спирта этилового и помещали в ультразвуковую баню и перемешивали при температуре 50°C в течение 15 минут. Объём раствора доводили до метки тем же растворителем (раствор А), 1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки подвижной фазой (исследуемый раствор).

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSON» (Франция) (модель 305) с ручным инжектором RHEODYNE-7125 (USA) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования, используя программу «МультиХром». В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка размером 4,6×250 мм PLATINUM EPS C18 100, размер частиц – 5 мкм; в качестве подвижной фазы – метанол – вода – фосфорная кислота концентрированная, в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин. Продолжительность анализа – 170 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ детектора “GILSON” UV/VIS, модель 151, при длине волны 254 нм.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения фенолкарбоновых кислот в 70% спирте этиловом. По 20 мкл исследуемого раствора и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали. Идентификацию разделённых веществ проводили путём сопоставления времён удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, со временами удерживания стандартных растворов (СО).

Количественное определение идентифицированных веществ в исследуемом образце проводили по площади пиков, используя метод внутренней нормализации. Полученные результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Фенолокислоты травы кориандра посевного**

Идентифицированное соединение	Время удерживания, мин	Количественное соотношение в извлечении, %
Кислота феруловая	5,96	4,28
Кислота галловая	6,32	2,04
Кислота кофейная	8,90	1,65
Кислота салициловая	14,10	2,19

Таким образом, проведённые исследования доказали присутствие важнейших производных фенолкарбоновых кислот. Феруловая кислота является преобладающим компонентом. Салициловая, галловая и феруловая кислоты в траве кориандра посевного идентифицированы впервые.

#### **Библиографический список**

1. Бандюкова, В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды / В.А. Бандюкова // *Химия природных соединений*. - 1983. - № 3. - С. 263-271.
2. Белоусов, М.В. Свободные фенолкарбоновые кислоты видов семейства Ericaceae флоры Сибири и Дальнего Востока России / М.В. Белоусов, Т.П. Грахов // *Растительные ресурсы*. - 1999. - Вып. 3. - С. 74-81.
3. Драник, Л.И. О фенольных соединениях некоторых растениях семейства сложноцветных. Артишок (*Cynara scolymus* L.) / Л.И. Драник // *Фенольные соединения и их биологические функции: Материалы I-го Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям*. - М.: Наука, 1968. - С. 58.
4. Симонян, А.В. Активность производных коричных кислот и новые методы их синтеза / А.В. Симонян // *Химфармац. журнал*. - 1993. - № 2. - С. 21-27.
5. Harborne J.B. *Biochemistry of phenolic compounds*. - London - N.Y.: Acad. Press, 1964. - P. 140.

УДК 615.322:582.794.1:547.814.5].074

**З.М. Нерсесян**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Флавоноидные соединения травы кориандра посевного**

Флавоноиды являются одной из самых распространённых групп фенольных соединений (производные бензо-γ-пирона), в основе которых лежит фенилпропановый скелет. Флавоноиды защищают растительные ткани от вредного влияния ультрафиолетовых лучей и участвуют в дыхательных процессах, а совместно с аскорбиновой кислотой – в энзиматических окислительно-восстановительных процессах. Флавоноидам присуща высокая биологическая активность, обусловленная своеобразным электронным строением и наличием фенольных гидроксильных групп.

Объектом нашего исследования является пищевое растение – кориандр посевной (*Coriandrum sativum* L.) семейства Apiaceae (*Umbelliferae*) – зонтичные. Состав флавоноидных соединений надземной части кориандра изучен недостаточно. Имеющиеся литературные данные указывают на наличие рутина, 3-глюкуронида кемпферола, 3-глюкуронида кверцетина, изокверцитрина и 3-полигликозида кверцетина [3,4].

Целью настоящей работы являлось исследование химического состава фармакологически активной фракции, полученной экстракцией сырья 40% спиртом этиловым. Сырьё (надземная часть кориандра посевного, собранная в июле-августе 2004 года в фазу цветения растения) высушивали в тени, измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 5 мм. Остаточная влажность сырья составляла 3,5-4,3%.

Полученные извлечения фильтровали в горячем виде и сгущали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли горячей водой и нагревали на водяной бане в течение 2 часов и охлаждали. Выпавший при этом осадок липофильных веществ отделяли фильтрованием, а фильтрат последовательно обрабатывали в делительной воронке диэтиловым эфиром, этилацетатом и бутанолом-1. Этилацетатную и бутанольную фракции изучали на наличие флавоноидов.

Обнаружение флавоноидов в этилацетатной и бутанольной фракции проводили методом восходящей бумажной хроматографии. Для чего использовали бумагу марки FN-4 и FN-12 в системах растворителей: бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5 и 4:1:5), уксусная кислота 15% и 30% [1,2].

На бумажной хроматограмме обнаружено три вещества ( $R_f$  0,71; 0,48 и 0,42), имеющих светло-жёлтую окраску в УФ свете при длине волны 254 и 365 нм.

Для более детального изучения компонентного состава флавоноидных соединений травы кориандра мы использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), поскольку он позволяет совместить стадии разделения и последующей идентификации, что существенно сокращает продолжительность анализа.

Определение флавоноидов методом ВЭЖХ проводили следующим образом. Около 0,1 г (точная навеска) экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 20 мл воды очищенной, помещали в ультразвуковую баню и перемешивали при температуре 50°C в течение 15 минут. Объём раствора доводили до метки тем же растворителем (раствор А). 1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки подвижной фазой (исследуемый раствор).

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSON» (Франция) (модель 305) с ручным инжектором RHEODYNE-7125 (USA) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования, используя программу «МультиХром». В качестве неподвижной фазы была использована металлочисловая колонка размером 4,6×250 мм PLATINUM EPS C18 100, размер частиц 5 мкм.

В качестве подвижной фазы использовали систему: метанол – вода – фосфорная кислота концентрированная, в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин. Продолжительность анализа – 170 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ детектора «GILSON» UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения в 70% спирте этиловом. По 20 мкл исследуемого раствора и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали. Идентификацию разделённых веществ проводили путём сопоставления времён удерживания пиков, полученных на хроматограмме пробы, со временами удерживания стандартных растворов.

Количественное определение идентифицированных веществ в исследуемом образце проводили, используя метод абсолютной калибровки. Полученные результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Флавоноидные соединения травы кориандра**

Идентифицированное соединение	Время удерживания, мин	Количественное соотношение, %
Хризозериол	17,05	5,55
Диосмин	8,60	6,27
Витексин	12,90	4,76
Ориентин	15,40	10,71
Гиперозид	25,70	0,33
Рутин	28,90	1,06
Гесперидин	33,23	5,29
Вицинин	40,36	0,83
Катехин	72,00	0,13
Лютеолин	85,07	0,14
Апигенин	99,55	0,22
Кверцетин	68,05	0,13

Как следует из представленных в таблице результатов, в траве кориандра идентифицировано 12 флавоноидных соединений, представленных как гликозидами (О-гликозиды – гиперозид, рутин и гесперидин, и С-гликозиды – вицинин, витексин, ориентин), так и агликонами (лютеолин, хризозериол, апигенин и кверцетин). Преобладающими компонентами среди флавоноидных соединений являются ориентин, диосмин, гесперидин, хризозериол и витексин. Большинство данных соединений в траве кориандра посевного идентифицированы впервые.

#### **Библиографический список**

1. Бандюкова, В.А. Применение цветных реакций для обнаружения флавоноидов путём хроматографии на бумаге / В.А. Бандюкова // Растительные ресурсы. - 1965. - Т. 1. - Вып. 4. - С. 591-596.
2. Бандюкова, В.А. Флавоноиды растений / Бандюкова В.А., Клышев Л.К. - Алма-Ата, 1978. - С. 12-21.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Rutaceae-Elaeagnaceae. - Л., 1988. - С. 101-102.
4. Сергеева, Н.В. Рутин и другие полифенолы травы *Coriandrum sativum* / Н.В. Сергеева // Химия природных соединений. - 1974. - № 1. - С. 94-95.

УДК 577(001.5)+581.6:633.88

**Н.Н. Нетребенко**

Белгородский государственный университет, г. Белгород

### **Особенности вегетации видов пряно-ароматических растений в условиях Центрального Черноземья**

С каждым годом увеличивается число лекарственных препаратов изготавливаемых из лекарственного сырья. Вместе с тем природные запасы лекарственных растений из года в год сокращаются. Проблема интродукции и акклиматизации растений является одним из направлений фундаментальных исследований. Интродукция лекарственных растений отличается выраженной спецификой, что связано с запросами фармпроизводства, при этом отрасль требует специфического ассортимента растений [1].

В ботаническом саду Белгородского госуниверситета в 2002 году заложена коллекция лекарственных растений, в которой в настоящее время насчитывается 200 видов. Почва участка – чернозём типичный карбонатный среднемощный, слабогумусный, тяжелосуглинистый, с содержанием гумуса 5,2. Растения размещены в 8

групп по фармакологическому принципу (противовоспалительные, желчегонные, успокаивающие, кровоостанавливающие, противобактериальные и противораковые, сердечные, мочегонные и тонизирующие).

Все растения в условиях культуры произрастают на однородном фоне. Задачей нашей работы является изучение роста и развития, биологии цветения и плодоношения, репродукции лекарственных растений в условиях Центрального Черноземья с целью широкого размножения и внедрения в культуру. Большая часть их ещё не вошла в государственную фармакопею, но они достаточно широко используются в гомеопатии и народной медицине [2]. По эколого-географическому происхождению основное положение занимают растения местной флоры, произрастающие в лесах, на опушках, полянах, лугах, склонах. Среди лекарственных растений инорайонной флоры – представители многих областей, от Европы до Америки. Оценка успешности интродукции ароматических лекарственных растений по фактору образования жизнеспособных семян свидетельствует, что большинство привлечённых видов с успехом можно размножать семенным способом, отдельные из них, независимо от формирования семян, довольно успешно могут размножаться вегетативно. Многие виды способны размножаться как семенами, так и вегетативным способом. Исследуемые нами виды пряно-ароматических и лекарственных растений в основном являются многолетниками с различными требованиями к почвенно-климатическим условиям, и их естественный ареал произрастания находится в более южных широтах. Большинство выращиваемых растений проходит полный цикл развития и успешно зимует. Все растения высажены вегетативно или семенами в открытый грунт. Семена *Salvia sclarea* при весеннем посеве всходят через 14 дней этого года, а семена *Lavandula spica* – только весной следующего года и дают при этом дружные всходы. Проводили сравнительные посадки растений *L. spica*, полученных путём летнего черенкования, и пикированные растения, выращенные из семян; через 1 год растения выровнялись по высоте и по развитию. Наиболее приемлемым в условиях нашей области является вегетативное размножение отрезками корневищ и делением куста для следующих видов – это *Mentha piperita*, *M. longifolia*, *Thymus serpyllum*, *Nepeta cataria*, *Melissa officinalis*. Семенное размножение наиболее приемлемо для *Hissopus officinalis*, *Salvia sclarea*, *Scutellaria baicalensis*, *Melissa officinalis*, *Satureja montana*.

Таблица 1 – Сроки наступления фенологических фаз некоторых видов семейства *Lamiaceae* в условиях Белгородской области в 2005 году

Виды	Начало вегетации	Начало бутонизации	Начало цветения	Массовое цветение	Конец цветения
<i>Nepetha cataria</i>	14,04	8,07	19,07	23,07	10,09
<i>Mentha piperita</i>	12,04	28,06	23,07	27,07	1,10
<i>Mentha longifolia</i>	12,04	28,06	15,07	20,07	5,10
<i>Thymus serpyllum</i>	4,04	13,05	25,05	27,05	20,08
<i>Satureja montana</i>	4,04	17,06	26,06	1,07	27,09
<i>Salvia officinalis</i>	14,04	25,05	30,05	3,06	25,06
<i>Salvia sclarea</i>	12,05	7,06	18,07	25,07	17,09
<i>Scutellaria baicalensis</i>	10,05	9,06	14,06	3,07	15,09
<i>Hissopus officinalis</i>	4,04	9,06	20,06	27,06	8,08
<i>Lavandula spica</i>	12,04	30,05	4,07	7,07	10,10

Некоторые данные фенологических наблюдений наиболее ценных пряно-ароматических растений семейства *Lamiaceae* в 2005 году приведены в табл. 1, в этом году отмечено продолжительное цветение большинства видов лекарственных растений, что объясняется сложившимися погодными условиями этого года. Холодный и дождливый июнь и жаркие и сухие август и сентябрь увеличили продолжительность цветения растений в среднем на месяц. *Lavandula spica*, *Mentha piperita*, *Mentha longifolia* цвели до начала заморозков, до 10 октября. Первое цветение закончилось, и через неделю началось продолжительное второе цветение. Только на *Salvia officinalis*, *Hissopus officinalis* не оказали влияния колебания температурного режима и влажность. Следовательно, такие лекарственные растения, как *Nepetha cataria*, *Mentha piperita*, *Mentha longifolia*, *Satureja montana*, *Salvia sclarea*, *Scutellaria baicalensis*, *Lavandula spica* выделены как наиболее приспособленные к абиотическим условиям Белгородской области. Все лекарственные растения, кроме *Mentha piperita*, дают жизнеспособное семенное потомство, а *Salvia sclarea*, *Hissopus officinalis* хорошо возобновляются самосевом.

Таким образом, указанные виды семейства *Lamiaceae* прошли успешно на Центральном Черноземье начальные этапы интродукции. Лекарственные растения семейства *Lamiaceae* выделены как наиболее адаптированные к условиям Белгородской области, могут быть рекомендованы для промышленного возделывания.

#### Библиографический список

1. Агаев, М. Основы концепции акклиматизации и фитointродукционтов / М. Агаев // Труды первой всероссийской конференции по ботаническому ресурсоведению. - СПб., 1996. - С. 11-112.

2. Раборягов, В.Д. Интродукция эфиромасличных и пряно-ароматических растений / Раборягов В.Д., Мишанов В.И., Андреева Н.Ф. - Ялта, 1999. – 32 с.

УДК 582.929.4:581.4'8(470.630)

**А.С. Никитина, О.И. Попова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Определение основных морфолого-анатомических диагностических признаков травы змееголовника молдавского (*Dracoscephalum moldavica* L.), культивируемого в условиях Ставропольского края**

В Ставропольском научно-исследовательском институте сельского хозяйства изучается змееголовник молдавский с целью создания высокопродуктивных сортов по содержанию эфирного масла и сырьевой массы. Исследования по интродукции растений, введению в культуру новых видов и созданию сортов актуальны в экологически благоприятных условиях юга России, так как могут обеспечить гарантированно стабильное получение необходимого количества семенного и посадочного материала для создания промышленных плантаций лекарственных растений. Селекционерами установлено, что змееголовник молдавский обладает высокой устойчивостью к засухе, нетребователен к плодородию почвы, успешно размножается семенами и вегетативным путём.

Трава змееголовника молдавского представляет интерес для фармации, благодаря своему химическому составу. В его надземной части накапливается эфирное масло, иридоиды, полифенольные и тритерпеновые соединения [1,3,4]. Морфолого-анатомический метод исследования вегетативных органов растений играет большую роль в эволюционной систематике и диагностике лекарственного сырья, подтверждающей его подлинность.

Изучено морфолого-анатомическое строение надземных органов растения для выявления основных диагностических признаков сырья. Образцы сырья змееголовника молдавского заготовлены в период цветения. Приготовление препаратов проводили по общепринятым методикам [2]. Анатомические исследования проводили при помощи микроскопа БИОЛАР с увеличением объективов  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ . Фотографирование объектов осуществляли аппаратом «Зенит» с фотонасадкой МФН на плёнке Kodak 200.

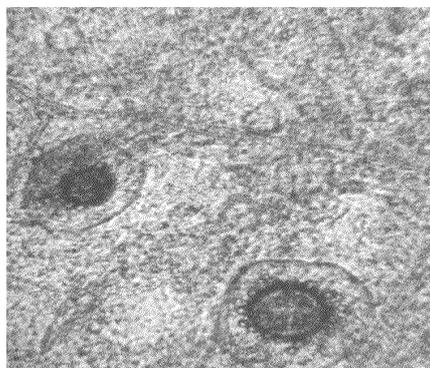
При микроскопическом исследовании установлено, что лист имеет дорзовентральный тип строения, заметно выделяется центральная жилка, представленная одним коллатеральным проводящим пучком. Пучок окружён несколькими рядами клеток вытянутой прямоугольной формы плотно сомкнутых между собой. Лист густо опушён простыми и железистыми волосками. Эпидермис верхней стороны листа характеризуется наличием большого количества часто расположенных крупных устьиц диацитного типа. Клетки эпидермиса имеют сильно извилистые стенки. Над жилками эпидермальные клетки вытянутые. Хорошо различаются между собой три типа волосков: простые с бородавчатой поверхностью и железистые волоски двух видов: с одноклеточной ножкой и желтовато-коричневой головкой, состоящей из двух клеток, и имеющие многоклеточную ножку и одноклеточную головку, содержащую эфирное масло. Эфиромасличные железки радиального типа 9-16-клеточные (рис. 1).

Эфирное масло окрашивается интенсивно реактивом Судан III в оранжево-красный цвет. При нагревании порошка листа в растворе хлоралгидрата на предметном стекле эфирное масло часто осмолается и приобретает буровато-коричневый оттенок. Эпидермис края листовой пластинки опушен многочисленными простыми волосками с бородавчатой поверхностью, 2-клеточными волосками с гладкой поверхностью (рис. 2).

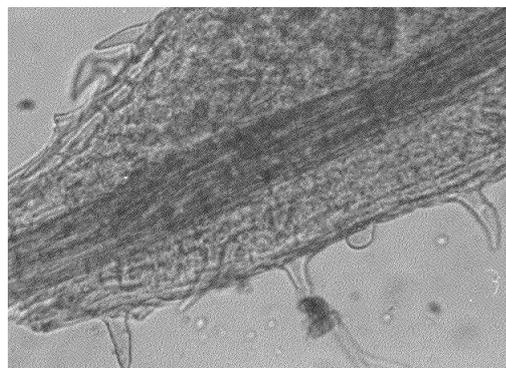
Клетки эпидермиса нижней стороны листа более мелкие по размеру, с сильно извилистыми стенками, количество устьиц не превышает их число на верхней стороне листовой пластинки, устьица мельче по размеру. Присутствуют многоклеточные волоски с бородавчатой поверхностью, железистые волоски с одноклеточной ножкой и 2-клеточной головкой, содержащей эфирное масло. В большом количестве присутствуют эфиромасличные железки с 9-16 выделительными клетками, они расположены особенно густо по периферии листовой пластинки. Вдоль жилок и по краю листовой пластинки с обеих сторон листа густо расположены простые волоски с бородавчатой поверхностью и железистые волоски.

Клетки эпидермиса венчика с прямыми или слабоизвилистыми стенками, у основания и по краю со складчатой кутикулой, устьица редкие, окружены 2-3 клетками.

Клетки внутреннего эпидермиса венчика имеют сосочковидные выросты. В большом количестве присутствуют многоклеточные волоски с бородавчатой поверхностью, длинные и тонкие. При основании венчика клетки по форме округлые, с прямыми стенками. Вдоль жилок располагаются железистые волоски и эфиромасличные железки такого же строения, как на листе и стебле. Характерно обильное опушение наружной стороны венчика и средней его части.



**Рисунок 1 – Эфиромасличные желёзки**



**Рисунок 2 – Край листовой пластинки**

Эпидермис чашечки со складчатой кутикулой. По краю зубцов чашечки имеются крупные 1-3 клеточные волоски с бородавчатой поверхностью, многочисленные железистые волоски. На внутренней стороне чашечки расположены многочисленные эфиромасличные желёзки.

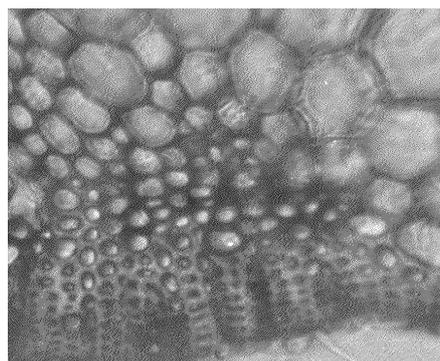
Клетки эпидермиса стебля неправильной формы, 4-6-гранные, различные по размеру и форме. Рядами проходят клетки прямоугольной, удлинённой формы, плотно примыкающие друг к другу. Устьица диацитного типа немногочисленные, среднего размера. В большом количестве присутствуют одноклеточные и железистые волоски (рис. 3).

Эпидермис верхней зоны стебля представлен мелкими многоугольными клетками, в средней зоне стебля клетки более крупные по размеру, устьица диацитного типа, устьичная щель ориентирована вдоль стебля.

При изучении стебля было установлено, что он имеет неодинаковое строение в различных его зонах. Стебель в верхней зоне с чётко выраженными четырьмя глубокими бороздками и овальными густоопушенными лопастями, что характерно для строения стебля растений семейства яснотковых. В средней зоне стебель четырёхгранный, опушен менее обильно. В нижней зоне стебель округлый, с маловыраженными гранями и редким опушением (рис. 4).



**Рисунок 3 – Эпидермис стебля**



**Рисунок 4 – Поперечный срез стебля**

Диагностированы многочисленные простые и железистые выросты эпидермиса стебля. В большом количестве присутствуют простые, крупные по размеру 1-3-клеточные волоски, конечная клетка у которых изогнута, характеризуются бородавчатой поверхностью. Железистые трихомы трёх типов. Наиболее часто расположены железистые волоски с одноклеточной ножкой и вытянутой 2-клеточной головкой с буроватым содержимым. Реже встречаются железистые волоски с 1-3-клеточной ножкой и одноклеточной головкой с содержимым желтого цвета. Эфиромасличные желёзки гуще расположены в верхней зоне стебля, выделительные клетки содержат жёлто-бурый пигмент.

Анатомические исследования травы змееголовника молдавского различных селекционных популяций позволили установить основные характерные диагностические признаки: форма клеток эпидермиса листа, стебля, чашечки, венчика, наличие трихом различного строения. К ним относятся простые волоски с бородавчатой поверхностью, состоящие из 1-3 клеток, железистые волоски с 1-клеточной ножкой и 2-клеточной головкой с бурым содержимым, эфиромасличные железки радиального типа с 9-16 выделительными клетками и железистые волоски с 2-3-клеточной ножкой и 1-клеточной головкой [5]. Установленные морфолого-анатомические признаки могут быть включены в проект нормативной документации на ЛРС «Змееголовника молдавского трава» в раздел «Микроскопия».

#### Библиографический список

1. Буданцев, А.Л. Особенности опушения некоторых видов рода *Dracoscephalum* L. / А.Л. Буданцев, М.Р. Колалите // Ультроструктура растений: Тез. докл. 6-го Всесоюз. симпозиум. - Киев, 1988. - С. 53-55.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - 336 с.
3. Попова, О.И. Определение эфирного масла в образцах сырья змееголовника молдавского (*Dracoscephalum moldavica* L.) / О.И. Попова, А.С. Никитина // Разработка, исследование маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2005. - Вып. 60. - С. 49-50.
4. Сур, С.В. Состав эфирных масел лекарственных растений / С.В. Сур // Растительные ресурсы. - 1993. - Т. 28, № 1. - С. 98-117.
5. Шаварда, А.Л. Сравнительное изучение состава эфирных масел и ультроструктуры железистых волосков листа у некоторых видов рода *Dracoscephalum* L. / А.Л. Шаварда, М.Н. Телепова, А.Л. Буданцев // Растительные ресурсы. - 1990. - № 3. - С. 352-362.

УДК 615.32:582.736:546].07:543.42

**Т.В. Орловская, М.С. Бабаян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Макро- и микроэлементный состав корней копеечника альпийского

В настоящее время изучение макро- и микроэлементного состава лекарственного растительного сырья актуально по нескольким причинам. Одной из них является проблема загрязнения окружающей среды, которая повлекла за собой изменение экологической обстановки во многих районах заготовки дикорастущих лекарственных растений. Это обуславливает необходимость проведения на современном уровне оценки качества сырья лекарственных растений с учётом не только традиционных фармакопейных показателей, но и требований экологической чистоты [1]. Другая – связана с влиянием микроэлементов на важнейшие физиологические функции, биохимические реакции и процессы, протекающие в организме. Микроэлементы являются составной частью ферментов, повышают неспецифическую резистентность к различным воздействиям [2]. Недостаток данных о содержании элементов в растительном сырье служит серьезным препятствием на пути его рационального и комплексного использования.

Копеечник альпийский (*Hedysarum alpinum* L.) – многолетнее травянистое растение сем. бобовых (Fabaceae). Трава копеечника альпийского используется для производства препарата «Алтизарин». В народной медицине отвар корней пьют как седативное, противосудорожное, тонизирующее, жаропонижающее и отхаркивающее средство, а также при атеросклерозе и кишечных коликах. Порошок из корней применяется при эпилепсии [3].

Учитывая сложности по заготовке травы копеечника и большую потребность в этом сырье, проводят разработку агротехники возделывания копеечника альпийского и поиск дополнительных источников сырья, поэтому мы провели фитохимическое изучение корней копеечника альпийского, в результате которого установили наличие в них дубильных веществ, органических кислот, флавоноидов, полисахаридов, сапонинов. В связи с актуальностью проблемы нами был изучен также элементный состав корней копеечника альпийского.

Образец сырья измельчали и подвергали озолению в муфельной печи при температуре 450-500°C. Качественное и количественное содержание макро- и микроэлементов в сырье (золе) проводилось в Центральной испытательной лаборатории при ФГУП «Кавказгеолсъемка» по методике предприятия МП-4С – полуколичественный спектральный метод анализа минерального сырья из кратера угольного электрода (50 элементов). Для получения спектра использовали спектрограф ДФС-8-1.

Использованная методика позволила определить в корнях 25 элементов: медь (0,005%), цинк (0,005%), свинец (0,001%), серебро (0,00002%), олово (0,01%), молибден (0,0001%), галлий (0,0002%), барий (0,03%), стронций (0,1%), фосфор (≈3%), литий (0,003%), марганец (0,05%), кобальт (0,0001%), никель (0,002%), титан (0,06%), ванадий (0,0005%), хром (0,0006%), железо (1,5%), бор (0,01%), кальций (≈10%), магний (≈8%), алюминий (≈2%), кремний (≈2%), калий (≈10%), натрий (≈2%) (спектрограмма 454 «Г»).

Выявлена следующая закономерность уменьшения содержания эссенциальных и условно эссенциальных элементов-металлов: Са=К>Mg>P>Si=Na>Fe>Mn>Ba>B=Sn>Cu=Zn>Li>Ni>Cr>V>Co=Mo. Содержание потен-

циально токсичных и токсичных металлов снижалось в ряду: Al>Sr>Ti>Pb>Ga>Ag. Среднее содержание токсичных металлов не превышало предельно допустимых уровней для овощей и фруктов [4].

Установлено, что кроме кальция, калия, магния, фосфора, кремния, натрия, алюминия, которые в больших количествах накапливают почти все растения, корни копеечника альпийского отличаются значительными концентрациями марганца, титана, железа, бария, меди, цинка, а также содержат все незаменимые микро- и макроэлементы.

Марганец имеет жизненно важное значение для функции мозга, он входит в состав фосфатаз, и, являясь одним из остовых факторов, участвует в развитии костной ткани. С возрастом усвояемость марганца снижается. Поэтому следует обращать внимание лиц после 50 лет на возможность дефицита этого микроэлемента. Железо входит в состав гемоглобина и миоглобина, фермента каталазы, благодаря которым участвует в кроветворении, тканевом дыхании, принимает участие в синтезе гормонов щитовидной железы. Железодефицит – один из наиболее распространённых микроэлементозов человека. Медь – один из важнейших незаменимых элементов. Медь участвует в кроветворении и в большом числе реакций обмена веществ, этот минерал необходим для поддержания здорового состояния нервной системы и суставов. Цинк выполняет многообразные функции в организме: участвует в процессах дыхания, белкового и нуклеинового обмена, формировании иммунитета [5].

Важно учитывать, что медь, цинк и железо оказывают синергическое действие друг на друга. Поэтому при ликвидации дефицита одного из этих микроэлементов следует учитывать их синергические свойства и включать в рацион питания источники двух остальных, в этом отношении корни копеечника становятся ещё более ценными, так как они накапливают комплекс этих элементов в достаточных количествах, что может служить рекомендацией для их использования при лечении ряда патологий, связанных с нарушением минерального баланса.

#### Библиографический список

1. Антропогенные воздействия на лекарственные растения / Листов С.А., Чуптин А.В., Арзамасцев А.П. и др. – М., 1990. – 106 с.
2. Удельнова, Т.М. Микроэлементы, экология и здоровье человека / Т.М. Удельнова, С.Г. Торчин, В.А. Ягодин // Успехи современной биохимии. – 1990. – Вып. 2. – С. 279.
3. Лавренов, В.К. Полная энциклопедия лекарственных растений: В 2 т. / Лавренов В.К., Лавренова Г.В. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС», 1999. – Т. 1. – С. 581-582.
4. СанПин 2.3.2. 1078-01. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности пищевой ценности пищевых продуктов. – М., 2001.
5. Пилат, Т.Л. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение) / Пилат Т.В., Иванов А.А. – М.: Аввалон, 2002. – С. 131-137.

УДК 581.8: 582.951.6

В.М. Петриченко, Т.В. Сухина

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Количественные параметры анатомической структуры четырёх видов рода очанка (*Euphrasia*)

Растения рода очанка (*Euphrasia*), сем. *Scrophulariaceae* давно и эффективно используются в народной медицине и гомеопатии в качестве гипотензивных, противовоспалительных, регенерирующих, антисклеротических средств. Особенно часто виды очанок применяют для лечения заболеваний глаз – катаракты, глаукомы, конъюнктивитов, блефаритов, спастической фотофобии [4]. Всё возрастающий интерес к этим растениям требует проведения всесторонних исследований, направленных на внедрение видов рода очанка в научную медицину. Одной из центральных проблем на этапе стандартизации травы очанки является диагностика как цельного, так и резаного сырья. Трудность диагностики очанок обусловлена большим количеством видов, имеющих полиморфное строение, шаткостью отличительных признаков, широким развитием гибридационных процессов, приводящих к возникновению многочисленных промежуточных форм [5].

**Целью исследования** являлось изучение количественных параметров анатомического строения *Euphrasia breviflora* Burnat et Greml., *E. parviflora* Schag., *E. x reuteri* Wettst., *E. tenuis* (Brenn.) Wettst. и определение признаков, которые могут использоваться для быстрой и надёжной идентификации растительного сырья.

**Материал и методы.** Анатомическое строение изучали по общепринятым методикам [3]. Изучение объектов проводили при увеличении 7×8; 7×20; 7×40; 10×20; 10×40 (микроскоп МБИ-1). Объём выборки по каждому признаку 25-30 измерений. Статистическую обработку проводили по методике Зайцева, 1984 [1]. О достоверности сходства и различия анатомических признаков судили по значению критерия Стьюдента ( $t_{\text{кск.}}$ ), сравнивая виды попарно, а об их изменчивости – по коэффициенту вариабельности (V).

**Результаты и их обсуждение.** Исследуемые виды *Euphrasia* – это однолетние полупаразитные растения, высотой 20-30 см с признаками ксероморфной структуры. Сравнительный анализ анатомического строения че-

тырёх видов показал, что их вегетативные органы характеризуются одинаковыми признаками внутренней структуры. Рисунки анатомического строения *E. brevipila* показаны в работе [2], привести их для остальных видов в рамках данной статьи не представляется возможным. Общие признаки анатомического строения, характерные для всех исследованных видов, представлены ниже.

**Лист** на поперечном срезе имеет дорсивентральное строение, амфистоматический, устьичный аппарат аноматичный. Клетки эпидермы на плоскостных препаратах с извилистыми стенками, причём стенки нижней эпидермы у всех видов более извилистые, чем верхней. Клетки эпидермы, расположенные вдоль жилок, вытянутой прямоугольной формы, ориентированы по их длине. Устьица с околустьичными клетками в числе 2-6 расположены на одном уровне с остальными клетками эпидермы. Главная жилка довольно сильно выступает на нижней стороне листа. В центре её крупный закрытый коллатеральный пучок, окружённый клетками обкладки; со стороны ксилемы расположены 1-2 ряда клеток склеренхимы.

Трихоматические образования изучаемых видов очанки двух типов: простые (кроющие) и железистые (головчатые). Простые трихомы: одноклеточные и двухклеточные прямые; одноклеточные и двухклеточные изогнутые; одноклеточные сильноизогнутые – «щипики». Железистые: с одноклеточной ножкой и двухклеточной головкой; железка, с одноклеточной ножкой и многоклеточной головкой. Сочетания типов трихом на листьях специфичны для каждого вида.

**Стебель** покрыт эпидермой с гладкой кутикулой. Клетки эпидермы на поперечном срезе имеют вытянутую в тангентальном направлении форму. Первичная кора слабо дифференцирована: экзодерма – состоит из клеток пластинчатой колленхимы, расположенной прерывающимся кольцом; мезодерма и эндодерма представлены крупными тонкостенными клетками запасющей паренхимы. Перицикл представлен мелкими клетками основной ткани и отдельными клетками склеренхимы. Проводящая система беспучкового типа (*Tillia* – тип). Флоэма расположена узким кольцом и состоит из мелких клеток – ситовидных трубок с клетками-спутницами лубяной паренхимы. Камбий располагается сплошным кольцом, слабо различим. Основная масса клеток ксилемы представлена одревесневшим либриформом, среди которого располагаются сосуды с утолщёнными стенками. Древоинная паренхима расположена одиночными или небольшими группами клеток. Перемедулярная зона сердцевины состоит из мелких не одревесневших тонких клеток. Ближе к центру клетки сердцевины крупные, тонкостенные, в центральной зоне стебля образуется полость.

**Главный и боковые корни** имеют вторичное строение. Покровная ткань – многоядная пробка тёмно-коричневого цвета с тонкими прямоугольными стенками клеток. Вторичная кора узкая. Клетки феллодермы тонкостенные овальной формы, вытянутые в тангентальном направлении. Флоэма мелкоклетчатая со слабо различимыми элементами. Феллоген и камбий одно-двухрядные, выражены слабо. Элементы ксилемы расположены радиальными тяжами, клиновидно расширяющимися к периферии. Они разделены 2-3 рядами сердцевинных лучей. Сосуды древесины не многочисленны, округлой формы, слегка вытянутые в радиальном направлении, расположены плотно. Во вторичной ксилеме сильно развит либриформ. Клетки древоинной паренхимы расположены группами, примыкающими к сердцевинным лучам. Первичная ксилема диархного типа представлена несколькими сосудами (иногда они не различимы).

Количественные параметры анатомической структуры четырёх видов *Euphrasia* представлены в табл. 1. Их анализ позволил выявить признаки, которые возможно использовать для диагностики сырья и уточнения систематического положения видов. В качестве диагностических мы определили комплекс признаков, как генетически закреплённых (трихомы), так и характеризующих относительные пропорции внутренней структуры, что позволяет минимизировать влияние экологических факторов среды. Критериями отбора были низкая вариабельность признаков (менее 60%) и достоверное различие между тремя видами по значению критерия Стьюдента. Результаты статистической обработки представлены в табл. 2, а количественная характеристика анатомических признаков в табл. 3.

**Таблица 1 – Количественные показатели анатомической структуры четырёх видов рода *Euphrasia***

Признаки	1. <i>E. brevipila</i>			2. <i>E. tenuis</i>			3. <i>E. parviflora</i>			4. <i>E. x reuteri</i>		
	мкм	в % к R	V*	мкм	в % к R	V	мкм	в % к R	V	мкм	в % к R	V
СТЕБЕЛЬ												
Эпидерма, толщина	23,2	2,7	19,8	19,84	3,6	16,6	16,0	2,2	12,9	20,0	4,1	14,2
Первичная кора (ПК), толщина	128,7	15,0	23,1	96,36	17,4	52,3	59,2	8,1	26,3	20,0	11,0	12,5
Число рядов клеток ПК			13,4			25,7			6,4			11,5
Толщина флоэмы, перицикла и камбия	50,0	6,6	130	32,2	5,8	59,2	26,8	3,6	42,1	19,6	4,0	100
Ксилема, толщина	173,3	20,2	269	101,6	18,4	365	257,2	35,4	386	180,8	36,9	203

Признаки	1. <i>E. brevipila</i>			2. <i>E. tenuis</i>			3. <i>E. parviflora</i>			4. <i>E. x reuteri</i>		
	мкм	в % к R	V*	мкм	в % к R	V	мкм	в % к R	V	мкм	в % к R	V
Число рядов клеток ксилемы			23,2			27,9			47,0			37,2
Диаметр стебля	1716		21,7	1107		34,4	1450		62,7	978		41,0
Диаметр сосудов	12,5	2,2	21,3	12,5	2,3	41,1	12,8	1,7	14,3	9,6	1,9	10,8
Радиус (R) стебля	858	100		553,5	100		725	100		489	100	
Сердцевина	476,2	55,5		303,5	54,8		367,5	50,7		215,2	44,0	
<b>КОРЕНЬ</b>												
Перидерма, толщина	35,6	7,5	43,8	62,4	12,4	14,2	39,2	8,5	64,8	62,8	12,8	52,9
Флоэма, толщина	18,0	3,8	10,4	24,0	4,8	28,1	28,4	6,1	15,7	20,4	4,2	32,4
Ксилема, толщина	434,4	91,9	22,1	417,6	82,9	69,7	426,4	92,1	43,3	395	80,5	37,0
Диаметр корня	954		69,3	1008		34,8	926,0		57,1	982		71,3
Радиус (R) корня	477	100		504	100		463	100		491	100	
<b>ЛИСТ</b>												
Эпидерма верхняя, толщина	14,2	9,7	17,5	13,1	8,2	36,6	15,6	9,5	52,7	14,8	9,9	21,2
Эпидерма нижняя, толщина	12,7	8,7	23,5	12,7	8,0	14,8	13,2	8,1	30,6	10,0	6,7	42,7
Столбчатый мезофилл, толщина	57,6	39,5	202	68,4	42,8	52,7	64,0	39,2	116	57,2	38,2	78,4
Губчатый мезофилл, толщина	61,5	42,2	52,9	65,7	41,1	24,2	70,4	43,2	38,8	67,6	45,2	21,0
Пластинка листа, толщина	145,9	100,0	19,3	159,9	100	12,8	163,2	100	7,5	149,6	100	13,1
Верхняя эпидерма, длина	66,0		92,1	62,8		19,7	66,8		64,8	58,0		70,8
Верхняя эпидерма, ширина	42,4		26,8	42,68		21,3	36,0		17,4	40,4		9,7
Длина устьиц, верхней эпидермы	24,9		5,8	22,8		14,5	21,6		4,1	20,0		8,6
Нижняя эпидерма, длина	47,4		15,4	60,96		11,3	44,8		24,5	37,6		11,8
Нижняя эпидерма, ширина	32,5		39,7	42,68		16,2	25,4		19,7	26,0		78,8
Длина устьиц, нижней эпидермы	24,5		22,4	22,68		15,3	20,4		13,5	17,2		12,1

Примечание: \*V - коэффициент вариации, %.

Таблица 2 – Значение критерия Стьюдента ( $t_{\text{экс.}}$ ) для диагностических признаков четырёх видов рода *Euphrasia* при  $p=0,05$

Признаки	Критерий Стьюдента ( $t_{\text{крит.}}=1,75$ )					
	1-2*	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Длина устьиц верхней эпидермы, мкм	2,0**	3,6	2,0	1,1	3,2	1,9
Длина устьиц нижней эпидермы, мкм	1,2	3,4	3,0	1,9	7,2	2,8
Диаметр стебля, мкм	13	3,1	14	3,5	1,9	10
Число рядов клеток ксилемы	1,9	8,2	3,2	9,8	4,6	6,8

Примечание: \* – пары сравниваемых видов по табл. 1;

\*\* – выделены значения, имеющие достоверные отличия.

Таблица 3 – Характеристика диагностических признаков растений рода *Euphrasia*

Признаки	<i>E. brevipila</i>	<i>E. tenuis</i>	<i>E. x reuteri</i>	<i>E. parviflora</i>
ЛИСТ: Типы трихом	железистые, простые	железистые, простые	простые	простые
Длина устьиц верхней эпидермы, мкм	24,9* (20-32)**	22,8 (20-28)	21,6 (20-24)	20,0 (16-24)
Длина устьиц нижней эпидермы, мкм	24,5 (20-28)	22,8 (20-28)	20,4 (16-24)	17,2 (12-20)
СТЕБЕЛЬ: Диаметр стебля, мкм	1716 (1400-1720)	1107 (880-1300)	1450 (1200-1600)	978 (800-1130)
Отношение толщины первичной коры к радиусу, %	15,0 (10-18)	17,4 (12-21)	8,1 (6,1-9,9)	11,0 (8,9-12,3)
Число рядов клеток ксилемы	11,9±1,2 (7-16)	10,5±0,8 (7-14)	26,8±1,9 (22-30)	15,8±1,3 (13-20)
КОРЕНЬ: Отношение толщины флоэмы к радиусу, %	3,8 (2,5-5,0)	4,8 (3,7-5,9)	6,1 (5,2-8,6)	4,2 (3,3-5,7)
Отношение толщины перидермы к радиусу, %	7,5 (6,7-8,4)	12,4 (8,7-15,3)	8,5 (6,0-11,8)	12,8 (9,8-16,3)

Примечание: \* - среднее значение, \*\* - интервал изменчивости.

Как следует из данных табл. 1-3, у изученных видов отсутствуют признаки, имеющие абсолютную таксономическую значимость. Для быстрого и надёжного определения вида и диагностики сырья различных видов рода *Euphrasia* необходимо использовать весь комплекс выделенных признаков.

#### Библиографический список

1. Зайцев, Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной ботанике / Г.Н. Зайцев. – М.: Наука, 1984. – 434 с.
2. Анатомическое строение *Euphrasia brevipila* Burn. et Gremli / В.М. Петриченко, Т.В. Сухинина, Т.И. Вотнинова и др. – Пермь, 2002. – 13 с. – Деп. в ВИНТИ 28.05.02, № 938.
3. Прозина, М. Н. Ботаническая микротехника / М.Н. Прозина. – М.: Высш. шк., 1960. – 260 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Caprifoliaceae – Plantaginaceae. – Л.: Наука, 1990. – 362 с.
5. Флора СССР / Под ред. Б.К. Шишкина. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1955. – Т. XXII. – 705 с.

УДК 615.322:547.466].074:543.544.941

И.Б. Петросян, О.Н. Денисенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Аминокислотный состав травы солянки древовидной (*Salsola dendroides* Pall.)

Представители рода *Salsola L.* широко распространены на территории Российской Федерации. Из них только солянку холмовую, произрастающую в Сибири [3], рекомендуют в виде биологически активных добавок к пище (БАД), как гепатопротектор и противодиабетическое средство. Солянка древовидная широко произрастает на территории Северного Кавказа, и, в частности, в Республике Дагестан. Поэтому представляет интерес изучение в широком плане этого вида для возможного применения его наряду с солянкой холмовой.

Представляло несомненный интерес изучение аминокислот *S. dendroides*, роль которых в суммарных препаратах из растений хорошо известна [2].

Для этой цели траву солянки древовидной заготавливали в фазу созревания плодов в конце ноября 2004 г. в местах естественного обитания в Прикаспийской низменности, республика Дагестан.

Качественный и количественный состав аминокислот растения определяли методом колоночной жидкостной хроматографии. Исследования проводили на базе химической лаборатории Ставропольского НИИ животноводства и кормопроизводства.

Разделение аминокислот осуществляли на аминокислотном анализаторе ААА 339М (колонка ОСТИОН ЛГ АНБ, диаметром 8 мм и длиной 35 мм). Условия хроматографирования: подвижная фаза – раствор нингидрина с добавлением натрия лимоннокислого буфера при рН=2,2, скорость подачи элюента – 15 мл/час, цикл хроматографирования – 120 минут. Параллельно хроматографировали стандартные образцы аминокислот.

Результаты определения представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Аминокислотный состав травы солянки древовидной

Название аминокислоты	Содержание аминокислоты в сухом сырье, мг/кг	Незаменимые (+) заменимые (—)
1. Аланин	0,8	—
2. Аргинин	1,2	—
3. Аспарагиновая кислота	1,0	—
4. Валин	0,6	+
5. Гистидин	0,3	—
6. Глицин	1,25	—
7. Глутаминовая кислота	1,3	—
8. Изолейцин	0,45	+
9. Лейцин	1,0	+
10. Лизин	1,5	+
11. Метионин	0,25	+
12. Серин	0,85	—
13. Тирозин	0,4	—
14. Треонин	0,4	+
15. Фенилаланин	0,75	+

Общее содержание аминокислот составило 12,05 мг/кг. Установлен качественный аминокислотный состав, всего было обнаружено 15 аминокислот, 7 из них незаменимые.

Следует отметить высокое содержание глицина, аргинина и глутаминовой кислоты, а также лейцина и лизина, относящихся к группе незаменимых аминокислот.

Глутаминовая кислота и аргинин обладают гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, оказывают мембраностабилизирующий эффект, позитивно влияют на процесс энергообеспечения в гепатоцитах. Исследования *in vitro* с использованием культур клеток печени человека HEPG2 показали, что комплекс этих аминокислот повышает жизнеспособность тромбоцитов на моделях токсического воздействия тетрациклина и четырёххлористого углерода [1].

Глицин необходим для синтеза иммуноглобулинов и антител, применяется в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

#### Библиографический список

1. Глутаргин как гепатопротекторное средство в комплексной терапии больных урогенитальным хламидиозом / Г.И. Мавров, Г.П. Чинов, С.В. Унучко, Т.В. Губенко // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2004. — № 2. — С. 43-45.
2. Популярная медицинская энциклопедия / Под ред. В.И. Покровского. — М.: Советская энциклопедия, 1991. — 687 с.
3. Семенов, А.А. Химический состав и биологическое действие солянки холмовой / А.А. Семенов, Э.Э. Кузнецова // *Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф.* — Новосибирск, 1983. — С. 120-121.

УДК 581.45'824:582.575.1

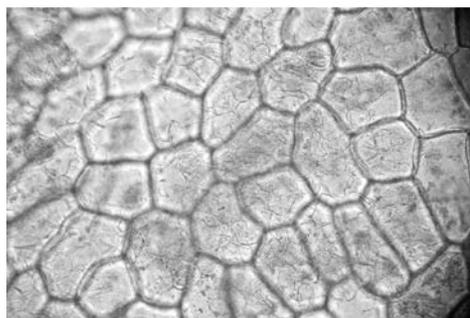
С.Н. Пушкарский, Ф.К. Серебряная

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

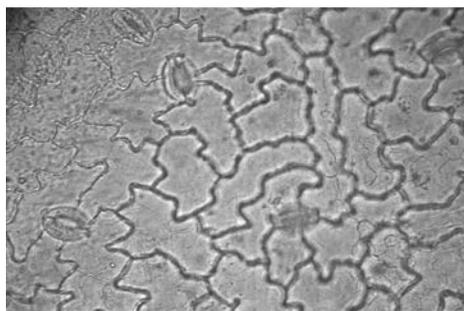
### Микроморфологическое изучение эпидермы и черешка листа некоторых видов рода диоскорея (*Dioscorea* L. семейство *Dioscoreaceae* R.Br.)

Несмотря на имеющиеся материалы, характеризующие морфологические особенности видов рода диоскорея, содержащиеся в работах известных авторов [1,3], имеется необходимость более полного их микроморфологического анализа. Объектами исследования являются представители рода *Dioscorea* L., относящиеся к подроду *Eudioscorea* Pix., секциям *Enanciophyllum* Uline. (*D. japonica* Thunb.) и *Monopoda* Uline. (*D. caucasica* Lipsky, *D. balcanica* Kosanin).

Лист у всех исследованных видов гипостоматический. Верхняя эпидерма листа характеризуется крупными клетками разной формы, в том числе изодиаметрической, хотя встречаются более вытянутые клетки (рис. 1 А). Отличительной особенностью клеток верхней эпидермы является то, что антиклинальные стенки практически прямые с отчетливо утолщенной клеточной стенкой.



А

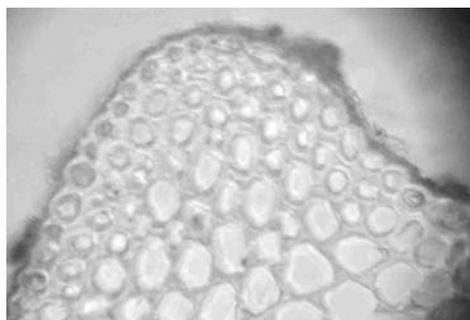


Б

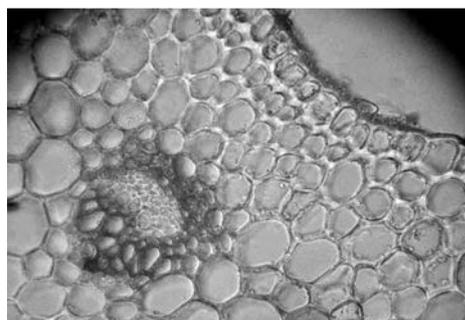
Рисунок 1 – Эпидерма листа д. балканской (А – верхняя; Б – нижняя)

Устьичный аппарат аномоцитного типа. Количество соседних клеток устьиц на нижней эпидерме от 3 до 5, чаще 4. Что касается формы основных клеток нижней эпидермы, то следует отметить, что клетки имеют более удлинённую форму, чем на верхней эпидерме. Антиклинальные стенки в отличие от верхней эпидермы сильно извилистые (рис. 1 Б). Опушение встречается у д. кавказской и д. балканской, обычно трихомы располагаются только на абаксиальной стороне листа и представлены ветвистыми кроющими волосками. По жилкам по краю и листовой пластинки встречаются характерные сосочковидные волоски.

Что касается анатомического строения черешка листа исследуемых видов диоскореи, то различной является форма на поперечном сечении. Так, черешок д. балканской в нижней части имеет округло-треугольную форму с характерной выемкой на адаксиальной стороне, в средней части – пятиугольную форму, в верхней – ребристую форму. Отчётливо выделяется эпидерма, колленхима, хлоренхима. Центральный цилиндр занимает примерно 2/3 площади поперечного сечения черешка. Эпидерма у всех видов представляет собой плотный слой клеток, наружные оболочки у которых значительно утолщены. Колленхима углового типа представлена у всех исследованных видов, в ребровидных выростах количество слоев колленхимы равно 5-7 (рис. 2 А), между ребрами она образует один-два слоя (рис. 2 Б).



А



Б

Рисунок 2 – Колленхима черешка листа д. японской (А – в ребровидном выросте; Б – между выростами)

Основная паренхима представлена хлорофиллоносными клетками. У разных видов хлоренхима отличается размером клеток, интенсивностью окраски, плотностью и количеством слоёв. За хлоренхимой сплошным кольцом залегает склеренхима. Сердцевина, как правило, заполнена крупными паренхимными клетками. У д. кавказской в процессе онтогенеза центральные клетки разрушаются и в центре образуется полость. Наиболее интересным фрагментом исследования черешка листа являлся анализ строения и расположения проводящих тканей. Проводящая система имеет пучковый тип, пучки закрытые коллатеральные, располагаются по кругу. У д. балканской и д. японской в нижней части количество проводящих пучков равно 5, в верхней и средней части появляется шестой пучок (рис. 3 А).

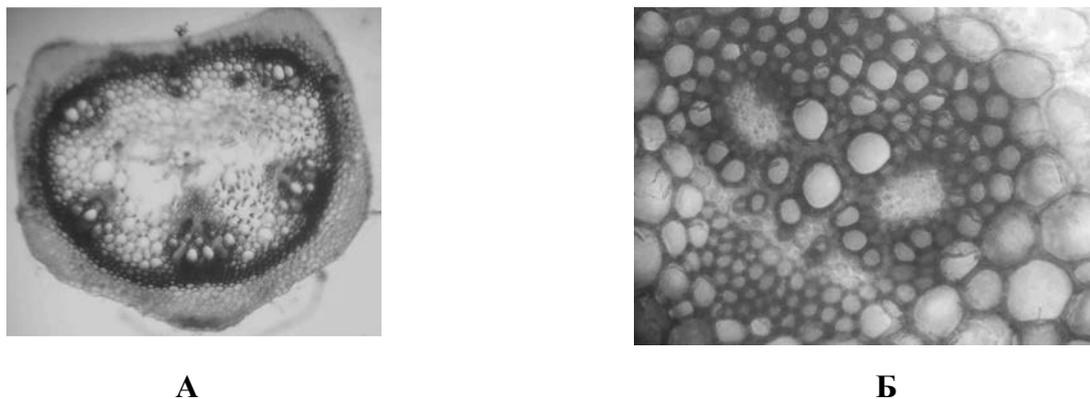


Рисунок 3 – Анатомическое строение черешка листа д. японской в средней части (А – общий вид; Б – проводящий пучок)

У д. кавказской количество проводящих пучков в нижней части равно 10, в средней и верхней – 8-9, так как центральный пучок состоит из двух или трёх сближенных пучков. В проводящих пучках тяжи флоэмы и ксилемы переплетены, таким образом флоэма оказывается разбитой на несколько отстоящих друг от друга участков, примыкающих к ксилеме [2]. В результате проведенного исследования следует отметить, что флоэма располагается обычно двумя, реже тремя обособленными участками (рис. 3 Б). Ксилема представлена достаточно крупными трахеальными элементами, а также паренхимой.

#### Библиографический список

1. Гончаров, Н.Ф. Флора СССР/ Н.Ф. Гончаров. - Л.:Наука, 1935. - Т. 4. - С. 495-497.
2. Жизнь растений / Под ред. А.Л. Тахтаджяна. - М.: Просвещение, 1982. - Т. 6. - С. 228-240.
3. Knuth, R. Dioscoreaceae / Das Pflanzenreich. Regni vegetabilis conspectus. - 1924. - R. 87 (IV.43). - 387 s.

УДК 582.675.5:581.45:57.012.3 (470.6)

Ф.К. Серебряная

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение микроструктуры черешка и сегментов листа некоторых представителей рода хохлатка (*Corydalis* DC.) флоры Северного Кавказа

Данные нодальной анатомии, в том числе и особенностей анатомического строения черешка листа в комплексе с другими анатомо-морфологическими признаками используются в филогении, в систематике при установлении родственных связей между видами и таксонами более высокого ранга, а также идентификации и диагностике лекарственного сырья [1,2]. Наша работа посвящена исследованию развития фрагмента кауфолиарной системы, а именно количеству и расположению проводящих пучков черешка и сегментов стеблевого листа исследуемых видов.

Объектами исследования являются представители рода *Corydalis* DC., относящиеся к секциям *Radix-cava* Irmisch. (*C. marschalliana* Pers.), *Pes-gallinaceus* Irmisch. (*C. caucasica* DC.), *Dactylotuber* Rupr. (*C. emanueli* C.A. Mey., *C. alpestris* C.A. Mey.).

Все исследуемые нами виды имеют сходное строение эпидермы стеблевых листьев. Лист дорзовентральный, амфистоматический. В мезофилле листа обнаружены достаточно крупные друзы оксалата кальция. Эпидермальные клетки на абаксиальной стороне листа с сильноизвилистыми антиклинальными стенками, с ярко выраженной складчатостью кутикулы по жилкам (рис. 1). Устьица на верхней, и на нижней эпидерме аномоцитного типа, окружены 4-5 околоустьичными клетками. Верхняя эпидерма имеет, как правило, прямостенные или слабоизвилистые стенки клеток (рис. 2).

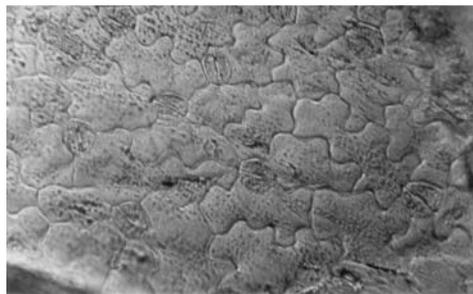


Рисунок 1 – Нижняя эпидерма  
листа *C. marschalliana* Pers.

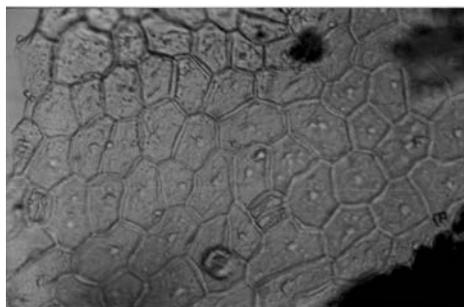


Рисунок 2 – Верхняя эпидерма  
листа *C. marschalliana* Pers.

***C. marschalliana* Pers.** Черешок листа имеет желобчатую вытянутую форму, с двумя характерными выступами на абаксиальной стороне (рис. 3). Под эпидермой (1) расположены пластинчатая колленхима (2) и хлоренхима. Проводящие пучки (3) коллатерального типа в количестве от 5 до 7, имеют многослойную паренхимную обкладку (рис. 4). В центральной части черешка находится полость (4). В нижней части центрального тройчатого сегмента листа количество проводящих пучков варьирует от 12 до 16.

***C. caucasica* DC.** Черешок листа на поперечном сечении округлой формы с двумя выступами (рис. 5). Адаксиальная сторона черешка слегка желобчато вдавлена. Пластинчатая колленхима (2) расположена практически непрерывным кольцом под эпидермой (рис. 6). Проводящие элементы представлены 2-3 крупными дорзальными и 2 более мелкими вентральными проводящими пучками (3). На поперечном срезе верхнего сегмента листа обнаружены один крупный дорзальный и два вентральных проводящих пучка.

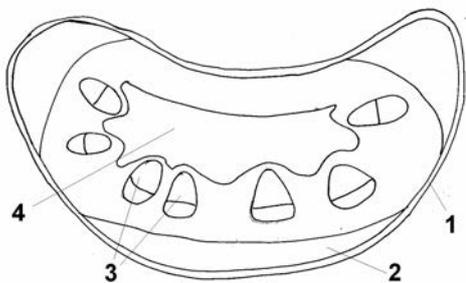


Рисунок 3 – Черешок листа  
*C. marschalliana* Pers.

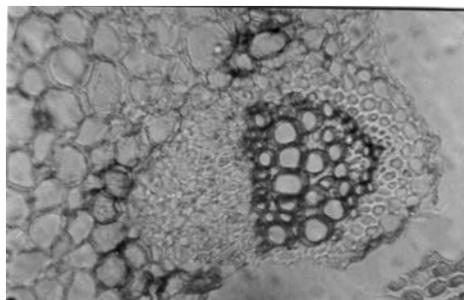


Рисунок 4 – Проводящий пучок  
черешка листа

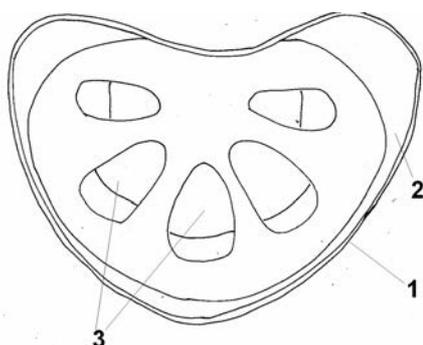


Рисунок 5 – Черешок листа *C. caucasica* DC.

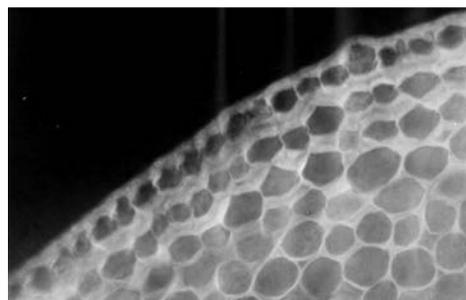


Рисунок 6 – Колленхима черешка листа *C. caucasica* DC.

***C. alpestris* C.A. Mey.** На поперечном срезе черешок в нижней части имеет седловидную форму (рис. 7). Под эпидермой (1) участками в 3-4 слоя расположена уголкового колленхима (2). Далее находится 2-3-слойная хлоренхима (3), располагающаяся в верхней, средней частях черешка сплошными, а в нижней части – прерывистыми слоями. Проводящих пучков обычно три, два из которых являются мелкими и располагаются в вентральной области, а один – крупный – находится в дорзальной области (4). В центральной части черешка листа обнаружена полость (6).

***C. emanueli* C.A. Mey.** На поперечном срезе черешок имеет крылатую форму (рис. 8). Под эпидермой (1) участками в 3-4 слоя расположена колленхима (2). Количество и расположение проводящих пучков сходно с предыдущим объектом. Центральная часть заполнена паренхимными элементами (3).

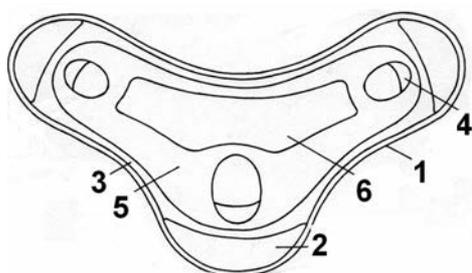


Рисунок 7 – Черешок листа *C. alpestris* C.A. Mey.

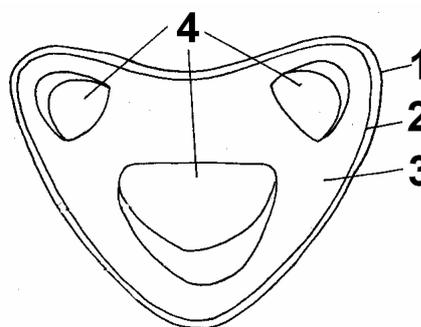


Рисунок 8 – Черешок листа *C. emanueli* C.A. Mey.

Исследованные виды рода *Corydalis* DC. имеют единый общий план строения черешка и сегментов листа. Различна форма черешка на поперечном сечении: округлая у *C. caucasica* DC., крылатая у *C. emanueli* C.A. Mey. и *C. alpestris* C.A. Mey., желобчатая вытянутая форма с двумя характерными выступами на абаксиальной стороне у *C. marschalliana* Pers.

Наибольшие отличия приходятся на проводящую систему, которая имеет пучковое строение. Так, для двух изученных видов характерны 2 мелких вентральных и один крупный дорзальный коллатеральный пучок, для остальных двух – 2 более мелких вентральных и 3 крупных дорзальных проводящих пучка. У *C. marschalliana* Pers. проводящие пучки имеют выраженную паренхимную обкладку. В центральной части черешка *C. marschalliana* Pers. и *C. alpestris* C.A. Mey. образуется полость, которая присутствует и во всех сегментах листа и стебля.

#### Библиографический список

1. Анели, Н.А. *Анатомия проводящей системы побега и систематика растений* / Н.А. Анели. - М.: Высш. шк., 1962. - 418 с.
2. Эзау, К. *Анатомия растений* / К. Эзау. - М.: Мир, 1980. - 487 с.

УДК 577.15:581.19.

**А.И. Спасенков, М.А. Стрелкова, О.М. Спасенкова, Л.И. Слепян, Н.В. Кириллова**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

**Фитохимический анализ культуры ткани полисциас – *Polyscias filicifolia* (Moore ex Fournter) Bailey (сем. Araliaceae)**

В настоящее время исследования германий органических соединений, обладающих широким спектром биологической активности, являются одним из перспективных направлений в современной химии элементарных органических соединений [1]. Эти соединения не токсичны и не только повышают эффективность применяемых лекарственных средств, но и снижают токсичность или побочные эффекты препаратов, а также вредное воздействие окружающей среды. Так, в эксперименте на животных индекс лечебного действия возрастал до 4 (противовирусные препараты), наблюдалось блокирование действия летальных доз отдельных ядов (натрия нитрита, перметрина). Кроме того, установлено, что германий органические соединения обладают интерферониндуцирующей и иммуномодулирующей активностью.

Работу проводили на модели культуры ткани *Polyscias filicifolia* (Moore ex Fournter) Bailey (сем. Araliaceae), выращенной на стандартной среде и селективной, обогащённой герматраном (LX-5). Данные штаммы находятся в постоянной коллекции Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии (СПХФА). Оба исследуемых штамма культивировали на питательной среде в темноте, при температуре  $26 \pm 1^\circ\text{C}$  и относительной влажности воздуха 70%, с циклом культивирования 30-35 суток. В биомассе различного возраста содержание суммарной гликозидной фракции (СГФ) и содержание германия в клетках биомассы полисциас LX-5 определяли по описанному ранее методу [2]. Содержание внутриклеточного белка определяли по методу Лоури. Активность каталазы определяли перманганатометрическим методом, СОД – люминесцентным методом, с использованием в качестве субстрата о-дианизидина и рибофлавина, пероксидазу – спектрофотометрическим методом, субстратом служили перекись водорода и о-фенилендиамин. Элементарный состав биомассы определяли методом атомно-адсорбционного анализа с использованием установки «Квант АФА». Кроме того, определение микроэлементов в биомассе проводили с помощью рентгеноспектрального анализа на приборах с охлаждённым полупроводниковым детектором и на кристаллодифрактометре AP-113. Полученные данные обрабатывали статистически и рассчитывали как средние из 5-7 сосудов одного варианта.

Установлено, что селективный штамм полисциас LX-5 в значительной степени отличался от исходного штамма *Polyscias filicifolia* по относительному приросту сырой и суховоздушной биомассы клеток каллуса. Увеличение на конечных этапах культивирования прироста биомассы штамма полисциас LX-5 примерно на 20-25%, по-видимому, обусловлено влиянием органических соединений германия на геном растительных клеток, выращенных на селективных средах [3].

Известно, что белоксинтезирующая способность клеток опосредованно влияет на все стороны обмена веществ. Показано, что содержание белка в клетках исследуемых каллусных культурах полисциас, выращенных на стандартной и селективной средах, менялось на протяжении роста биомассы незначительно.

Уровень активности ферментов антиоксидантной системы, как известно, является хорошим маркерным показателем физиологического состояния клеток, в том числе и растительных. В данной работе установлено, что при переводе культуры ткани полисциас на селективную среду, активность исследуемых ферментов в клетках каллуса увеличивается в среднем на 11% (СОД), 18,6% (пероксидаза) и 26,5% (каталаза). Повышение уровня активности ферментов-антиоксидантов в селективном штамме полисциас может быть объяснено перестройкой метаболических процессов, которые связаны с потреблением энергии и усилением поглощения кислорода растительными клетками, что, в конечном итоге, и приводит к активации антиоксидантной ферментной системы и, в частности, фермента – пероксидазы. Наши предположения подтверждаются данными литературы, в частности, ранее было показано, что низкие концентрации органических соединений германия стимулируют поглощение тканями животных кислорода [3].

Ферментативные антиоксиданты, как известно, отличаются использованием в качестве катализаторов металлов (Cu, Zn, Fe, Mn), в связи с этим в сравнительном аспекте проанализирован также элементарный состав биомасс вышеперечисленных штаммов культур. Исследование элементарного состава биомассы штаммов женьшеня показало, что она практически не содержит тяжёлых металлов. Анализ клеток биомассы не выявил в них присутствия свинца, а содержание кадмия было более чем в 5 раз ниже предельно допустимой концентрации. В то же время биомасса женьшеня содержит такие жизненно важные элементы, как железо, марганец, медь, цинк и др.

Анализируя данные по распределению германия в клетках селективного штамма полисциас LX-5, можно отметить следующее: максимальное содержание германия отмечено в водорастворимой фракции клеток (54,7%), при этом до 12% германия связано с внутриклеточными полисахаридами. Некоторое количество германия ассоциировано с гликозидной фракцией – до 3%. В липидной фракции клеток обнаружены лишь следо-

вые количества германия, а более 30% общего количества данного элемента остаётся в шроте, после извлечения липофильных веществ, суммы гликозидов и водорастворимых веществ.

Одним из наиболее важных показателей фармакологической активности биомассы различных штаммов культур семейства аралиевых является содержание суммы гликозидов. В изучаемых культурах клеток их содержание составило для биомассы ткани Polyscias 3,65±0,23% и для Polyscias LX-5 – 4,06±0,15%, соответственно. Не менее важным показателем качества биомассы является содержание в ней водорастворимых полисахаридов. В результате проведённого анализа было показано, что их содержание в биомассе исходного штамма составило 14,9±0,51% и селективного – 11,8±0,4%.

Таким образом, данное исследование показало, что добавление в питательную среду германийорганического соединения не оказывало какого-либо негативного влияния на ростовые и фитохимические показатели культуры ткани полисциас – Polyscias filicifolia (Moore ex Fournter) Bailey (сем. Araliaceae). В то же время, учитывая известную в настоящее время высокую биологическую активность германийорганических соединений [3], можно полагать, что фармакологические препараты, полученные из биомассы полисциас LX-5, будут иметь более широкий спектр фармакологического действия по сравнению с исходной культурой полисциас.

#### Библиографический список

1. Хромова, Н.Ю. *Герматраны и их аналоги* / Хромова Н.Ю., Гар Т.К., Миронов В.Ф. // *ОИ: Элементорганические соединения и их применение*. - М.: НИИТЭХИМ, 1985. - 34 с.
2. *Разработка метода количественного спектрофотометрического определения основных действующих веществ в препаратах селективного штамма женьшеня* / И.С. Антан, Л.И. Слепян, С.А. Минина, А.Н. Шиков // *Химико-фармацевтический журнал*. - 1995. - Т. 29, № 6. - С. 57-61.
3. *Герматраны и их аналоги* / *ОИ: Химическая промышленность. Элементорганические соединения и их применение*. - М.: НИИТЭХИМ, 1985. - 33 с.

УДК 615.322

А.И. Тулайкин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Выделение и подтверждение структуры формонетина, разработка методики определения его наличия в надземной части *Ononis arvensis* L.

Надземная часть стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) широко применяется в народной медицине [2]. За последнее время не раз отмечалась перспективность её применения в научной медицине наравне с фармакопейным сырьём – корнями стальника полевого [1]. Однако при введении нового лекарственного растительного сырья оно в обязательном порядке должно сопровождаться нормативным документом (в данном случае – фармакопейной статьёй или фармакопейной статьёй предприятия). При его разработке следует обратить внимание и на разработку качественной фитохимической оценки, которая должна быть специфичной, быстрой по исполнению и, по возможности, не требующей сложного и дорогостоящего оборудования. Всеми этими свойствами обладает хроматографический анализ в тонком слое сорбента.

Надземная часть стальника полевого содержит сумму биологически активных веществ, основными компонентами которого являются соединения полифенольного комплекса [1,2]. В состав данного комплекса входят изофлавоны, в том числе – формонетин, на что указывают литературные источники [2,3] и что было подтверждено проведёнными нами фитохимическими исследованиями. Формонетин может выступать в качестве «маркера» подлинности сырья при проведении качественных реакций. К тому же в испытании на присутствие в сырье данного соединения последнее определяется как индивидуальное вещество, что является более специфичным для растительного объекта.

При разработке методики возникла необходимость в выделении и подтверждении структуры формонетина с целью дальнейшего его использования в качестве свидетеля.

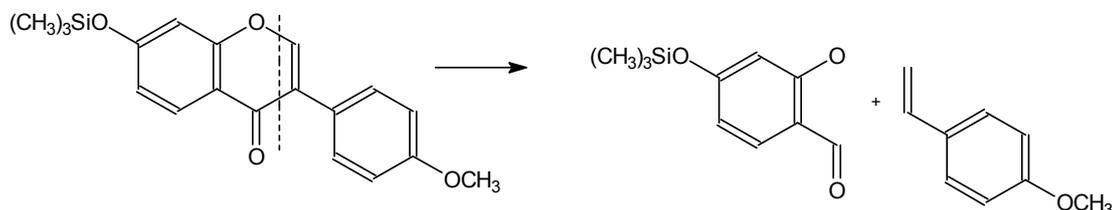
**Методы исследования.** Материал для исследований, надземная часть стальника полевого, культивируемого в питомнике лекарственных растений СПХФА (Ленинградская обл., Лемболово), был собран в фазу цветения в июле 2002 г. Сухое сырьё измельчали до размера частиц, проходящих через сито с диаметром отверстий 1 мм. Из сырья, очищенного от хлорофилла, получали извлечение 50% спиртом этиловым, упаривали до небольшого остатка, осаждали балластные вещества трёхкратным объёмом 95% спирта этилового, центрифугировали и фильтровали. Супернатант упаривали, остаток растворяли в воде с последующим многократным его извлечением этилацетатом. Этилацетат отгоняли, сухой остаток, содержащий очищенную сумму флавоноидов, наносили на колонку. Выделение формонетина осуществляли методом препаративной колоночной хроматографии на полиамидном сорбенте (ICN Polyamid Lot 11, Germany); элюирование проводили последовательно водой и спирто-водной смесью с постепенным повышением концентрации этанола. Очистку выделенного вещества осуществляли методом перекристаллизации из 70% спирта этилового.

При установлении структуры выделенных соединений регистрировали ИК (ИК Фурье-спектрометр 1201, Россия) и хроматомасс-спектры (Хроматомасс-спектроскопический комплекс: газовый хроматограф 6890 N с масс-селективным детектором, с автосемплером Ajilent Technologies, USA; соединение предварительно переводили в триметилсилильное (ТМС) производное). Регистрацию УФ спектров осуществляли с помощью спектрофотометра UV 1240 mini (Shimadzu, Japan).

Определение формонетина проводили методом тонкослойной хроматографии по следующей методике. Пробу сырья массой 0,5 г помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 25 мл 70% спирта этилового, колбу взвешивали, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов, после чего содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры, взвешивали и доводили массу 70% спиртом до первоначальной. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр в сухую колбу, отбрасывая первые 5 мл. От 2 до 20 мл извлечения наносили на линию старта (1 см от нижнего края) хроматографической пластинки "Sorbfil" размером 10×10 см, также наносили раствор ранее нами выделенного формонетина (2 мкг). Хроматографировали восходящим методом в системе растворителей хлороформ – 95% спирт этиловый (95:5) до прохождения фронта 8,5 см. Хроматограмму сушили на воздухе, просматривали в УФ свете (365 нм) до и после обработки парами аммиака.

**Результаты и выводы.** Из фракции, полученной после элюирования 40%-м спиртом этиловым хроматографической колонки с полиамидным сорбентом и упаренной до небольшого объема, выпало кристаллическое вещество белого цвета. Изофлавоноидную природу соединения установили по результатам УФ спектроскопии: наблюдали полосу поглощения с максимумом при 249 нм, соответствующую К-полосе и связанную с  $\pi$ - $\pi^*$  переходом в системе сопряженных хромофоров, а также поглощение при 311 нм, соответствующее В-полосе, связанное с наличием бензольного кольца. Также отмечено плато при 240 и 259 нм. Данные полосы соответствуют справочным данным для предполагаемой структуры соединения. В ИК спектре (KBr) наблюдали следующие основные полосы поглощения ( $\text{см}^{-1}$ ): 3300-3100 – соответствует ОН-группе; 2990, 2950, 2850 – соответствует С-Н-связям в  $\text{OCH}_3$ -группе, 1640 – соответствует  $>\text{C}=\text{O}$ -группе, 1610, 1590, 1570 *ср.*, 1515 – соответствует  $\text{C}=\text{C}$ -связям бензольных колец.

На масс-спектре присутствует основной пик со значением 340, соответствующий молекулярному иону ТМС производного формонетина. Расположение заместителей также подтверждается пиками со значениями 208 и 132, соответствующими основным «осколкам», образующимся в результате распада по  $\gamma$ -пироновому кольцу [4]:



При проведении исследований методом тонкослойной хроматографии отмечали на уровне свидетеля пятна беловато-голубого цвета, усиливающие свечение после обработки парами аммиака. При этом отмечали значения  $R_f$ , а также – чёткость визуального восприятия нанесённой концентрации извлечения. На основании проведённых исследований (табл. 1 и 2) установили оптимальное количество извлечения, равное 10-12 мкл, а основной разброс значений  $R_f$  составил 0,54-0,57.

**Таблица 1 – Визуальное восприятие формонетина при хроматографировании извлечений из надземной части *O. arvensis*\***

Количество извлечения, мкл.	6	8	10	12	14	16	18	20
Визуальное восприятие	±	±	+	+	+	+	+	+

\*Примечание: ± – визуальное определение чётких границ пятна затруднительно; + – границы пятна визуально чётко определяются.

**Таблица 2 – Значения  $R_f$  формонетина при хроматографировании извлечений из надземной части *O. arvensis***

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$R_f$	0,52	0,52	0,54	0,54	0,55	0,56	0,56	0,56	0,57	0,57

#### Библиографический список

1. Давитаян, Н.А. Целесообразность и возможность использования в медицине травы стальника полевого / Н.А. Давитаян, А.М. Самиев // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 8 Междунар. съезда. - СПб., 2004. - С. 424-426.

2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Nymphaeaceae-Naloragaceae / Под ред. П.Д. Соколова. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.
3. Ковальов, В.М. Флавоноиды травы вочуга польового / В.М. Ковальов // Фармацевтический журнал. – 1975. – № 2. – С. 93.
4. Klejdus B., Jbřtřbovř D., Stratil P., Kubřn V. Identifikace a charakterizace isoflavonů v rostlinnřch extraktech za pouřitř kombinace HPLC s hmotnostnřm detektorem a detektorem s diodovřm polem (HPLC-DAD-MS) // Chemické Listy. – 2003. – Vol. 97. – P. 530-539.

УДК 615.32:581.9(282.247.444.67)

**В.Б. Ушаков, В.В. Мелик-Гусейнов, О.Н. Денисенко, Д.И. Писарев**  
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Инвентаризация запасов некоторых ценных лекарственных растений верховья реки Баксан Кабардино-Балкарии

Растительность верховья реки Баксан и её притоков весьма разнообразна, что объясняется сложностью рельефа, высотой над уровнем моря, а отсюда микроклиматом характерным для каждой физико-географической зоны [3,4].

В течение 15-20 лет ресурсные исследования на этой территории не проводились, поэтому изучение этих районов представляет научный и практический интерес (см. карту-схему).



Рисунок 1 – Карта-схема верховья реки Баксан Кабардино-Балкарской республики:  $\odot$  – облепиха;  $\ominus$  – манжетка;  $\triangle$  – можжевельник;  $\diamond$  – барбарис;  $\oplus$  – смородина;  $\odot$  (with sun) – брусника;  $\hexagon$  – рододендрон;  $\circ$  – черника;  $\pentagon$  – буквица;  $\nabla$  – чемерица;  $\oplus$  (with dot) – малина;  $\star$  – фиалка;  $\otimes$  – берёза

Самый нижний и флористически наиболее богатый лесной пояс, который простирается до высоты 2300-2400 м находится вдоль реки Баксан между городом Тырныауз и посёлком Терскол. На всём протяжении этого пояса (Северо-Восточный склон Баксанского ущелья) мы делали маршрутные ходы в 200-500 м, определяя местообитания и заросли ценных лекарственных растений. До посёлка Эльбрус определены и обозначены заросли: облепихи, барбариса, смородины, можжевельника длиннохвойного, берёзы. Отмечая заросли можжевельника длиннохвойного, мы руководствовались перспективными исследованиями в нашей академии, позволяющими использовать его как дополнительное сырьё к можжевельнику обыкновенному.

Дендрофлора выше пос. Эльбрус несколько изменяется, и до пос. Терскол маршрутным ходом выявили несколько другие лекарственные растения [1,2]. Нами зафиксированы заросли черники (в большом количестве), брусники, рододендрона, буквицы, чемерицы, манжетки, малины (см. карту-схему).

Ещё один из районов Баксанского ущелья – перевал Бечо, а именно – альпинистский маршрут на перевал Бечо. В этом богатом микроклимате обнаружили большие заросли черники, брусники, малины, чемерицы, буквицы и манжетки (см. карту-схему).

Таким образом, нами выявлены и картированы заросли ценнейших лекарственных растений. Запасы и объёмы возможных ежегодных заготовок будут изложены во втором сообщении.

#### **Библиографический список**

1. Алексеев, Б.Д. *Заготовка и применение лекарственных растений Кабарды* / Б.Д. Алексеев. – Нальчик: Кабардинское государственное изд-во, 1952. – 103 с.
2. Шретер, А.И. *Лекарственная флора Кавказа* / А.И. Шретер. – М.: Медицина, 1979. – 368 с.
3. Подъяпольский, Г.Н. *Достопримечательные места Кабардино-Балкарии* / Г.Н. Подъяпольский. – Нальчик: Кабардино-Балкарское изд-во, 1960. – 140 с.
4. *Ресурсоведческое и фармакогностическое изучение лекарственной флоры СССР: Сб. науч. трудов.* – М.: Министерство здравоохранения СССР, 1987. – 186 с.

УДК 582.912.4:547.56

**Н.С. Фурса, М.С. Коротаева, В.Д. Белоногова**

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

#### **Исследование содержания отдельных классов фенольных соединений побегов багульника в зависимости от места произрастания и времени заготовки**

Багульник болотный (*Ledum palustre* L.) семейства вересковых (*Ericaceae* Juss.) – эфирномасличное растение, широко распространённое в хвойнолесной и тундровой зонах европейской части России, Сибири и Дальнего Востока. Его настой, приготовленный из одревесневших побегов текущего года длиной до 10 см, которые предпочтительней всего заготавливать в фазу созревания плодов в любое время суток, сборы и препарат ледин применяют преимущественно в качестве отхаркивающего и противокашлевого средства [3,4]. Ледин разработан на основе левола, основного компонента эфирного масла багульника. Кроме того, побеги этого растения обладают диуретическими, антиэкссудативными, желчегонными, противовоспалительными, кардиотоническими, вяжущими, антиоксидантными, дезинфицирующими и другими свойствами, обусловленными главным образом фенольными соединениями [1]. В связи с чем показаниями для их применения являются болезни дыхательной (болезни лёгких, бронхов, респираторные инфекции), пищеварительной (спастический колит, гастриты, холециститы, диарея, болезни печени, желтуха), сердечно-сосудистой (болезни сердца, гипертония), мочевыделительной (уретриты, циститы, пиелонефриты) систем и др. [3].

Цель исследования – проанализировать зависимость содержания простых фенолов (арбутин), гидроксикоричных кислот, флавоноидов и полифенольных окисляемых веществ в побегах багульника из различных мест произрастания на протяжении суток для выявления оптимального времени заготовки сырья.

Для исследований мы использовали сырьё багульника, собранное на территории Гаврилов-Ямского, Мышкинского, Переславского, Рыбинского, Тутаевского, Угличского и Ярославского районов Ярославской области 21-22 июля 2004 года в различное время суток.

Количественное определение арбутина проводили хроматоспектрофотометрически, используя в качестве стандарта арбутин, производимый фирмой «Sigma» (США), гидроксикоричных кислот – с использованием хлорогеновой кислоты производства фирмы «Fluka» (Германия), флавоноидов – спектрофотометрией по реакции комплексообразования с хлоридом алюминия в пересчёте на гиперозид-стандарт производства ГНЦЛС (Украина). Особенности методик определения применительно к объекту исследования нами изложены ранее [5]. Полифенольные окисляемые соединения определяли по методике, приведенной в ГФ XI [2].

Из результатов количественных определений, обобщённых в табл. 1-4, следует, что максимум накопления арбутина и гидроксикоричных кислот происходил в утренние часы (4-8 часов), а минимум – в вечернее и ноч-

ное время (18-24 часа). Больше всего флавоноидов и полифенольных окисляемых соединений содержалось в послеобеденное и вечернее время (16-22 часа), меньше всего – утром (4-8 часов).

Таблица 1 – Содержание арбутина в побегах багульника в зависимости от времени и места сбора, %

Час сбора	Район						
	Ярославский	Рыбинский	Гаврилов-Ямский	Переславский	Угличский	Мышкинский	Тутаевский
2	4,428±0,053	4,336±0,052	5,581±0,073	4,260±0,051	4,302±0,055	4,631±0,056	4,454±0,053
4	<b>4,613±0,055</b>	4,429±0,057	5,711±0,058	<b>4,685±0,060</b>	4,518±0,058	<b>4,907±0,063</b>	<b>4,539±0,059</b>
6	4,559±0,059	<b>4,456±0,062</b>	<b>5,742±0,075</b>	4,447±0,066	4,587±0,059	4,722±0,051	4,521±0,063
8	4,496±0,065	4,351±0,060	5,733±0,058	4,368±0,052	<b>4,639±0,065</b>	4,682±0,058	4,470±0,058
10	4,430±0,051	4,320±0,051	5,691±0,064	4,280±0,056	4,372±0,056	4,564±0,059	4,464±0,060
12	4,384±0,042	4,338±0,052	5,418±0,060	4,171±0,062	4,348±0,056	4,510±0,067	4,458±0,053
14	4,410±0,066	4,325±0,050	5,429±0,060	4,162±0,049	4,311±0,051	4,487±0,058	4,461±0,057
16	4,311±0,033	4,318±0,048	5,511±0,072	4,164±0,054	4,287±0,055	4,519±0,063	4,447±0,062
18	4,226±0,047	4,329±0,049	5,496±0,056	4,112±0,061	4,296±0,064	4,507±0,045	4,435±0,053
20	4,157±0,054	4,311±0,048	5,385±0,070	3,621±0,043	3,961±0,047	4,302±0,049	4,391±0,048
22	4,221±0,047	4,246±0,046	4,853±0,077	3,897±0,051	3,867±0,054	4,128±0,049	4,372±0,052
24	4,352±0,060	4,316±0,054	5,396±0,065	4,126±0,049	4,198±0,054	4,397±0,057	4,422±0,057

Таблица 2 – Содержание гидроксикоричных кислот в побегах багульника в зависимости от времени и места сбора, %

Час сбора	Район						
	Ярославский	Рыбинский	Гаврилов-Ямский	Переславский	Угличский	Мышкинский	Тутаевский
2	2,211±0,020	2,619±0,023	2,490±0,029	1,514±0,018	2,504±0,030	3,535±0,042	2,111±0,019
4	2,423±0,029	<b>2,713±0,032</b>	2,584±0,025	<b>1,692±0,020</b>	<b>2,638±0,034</b>	<b>3,721±0,041</b>	2,128±0,023
6	<b>2,543±0,033</b>	2,705±0,035	<b>2,703±0,033</b>	1,573±0,015	2,561±0,030	3,645±0,032	<b>2,141±0,025</b>
8	2,303±0,032	2,692±0,024	2,617±0,028	1,590±0,019	2,470±0,032	3,601±0,046	2,134±0,025
10	2,391±0,021	2,493±0,024	2,591±0,023	1,495±0,014	2,422±0,026	3,572±0,042	2,310±0,027
12	2,287±0,018	2,531±0,030	2,524±0,020	1,480±0,017	2,428±0,029	3,564±0,042	2,229±0,022
14	2,311±0,025	2,577±0,031	2,505±0,022	1,464±0,019	2,411±0,026	3,543±0,038	2,115±0,025
16	2,297±0,023	2,481±0,019	2,518±0,030	1,358±0,016	2,419±0,021	3,551±0,032	2,104±0,021
18	2,274±0,027	2,242±0,026	2,481±0,024	1,227±0,012	2,358±0,028	3,420±0,041	2,114±0,017
20	2,245±0,022	2,377±0,030	2,432±0,032	1,362±0,016	2,317±0,025	3,384±0,030	1,905±0,020
22	2,112±0,019	2,526±0,027	2,450±0,024	1,473±0,017	2,364±0,031	3,311±0,041	2,029±0,024
24	2,128±0,019	2,604±0,031	2,489±0,025	1,501±0,018	2,421±0,029	3,249±0,039	2,056±0,025

Таблица 3 – Содержание флавоноидов в побегах багульника в зависимости от времени и места сбора, %

Час сбора	Район						
	Ярославский	Рыбинский	Гаврилов-Ямский	Переславский	Угличский	Мышкинский	Тутаевский
2	0,927±0,007	1,109±0,013	1,001±0,012	0,846±0,010	0,833±0,010	0,803±0,009	1,161±0,013
4	0,936±0,008	1,118±0,011	0,936±0,008	0,811±0,007	0,782±0,009	0,809±0,008	1,078±0,010
6	0,911±0,011	1,003±0,013	0,942±0,008	0,769±0,009	0,839±0,010	0,787±0,009	1,053±0,013
8	0,928±0,011	1,127±0,010	0,993±0,008	0,803±0,008	0,828±0,006	0,790±0,009	1,130±0,014
10	0,942±0,012	1,146±0,013	0,987±0,009	0,826±0,009	0,845±0,005	0,796±0,009	1,176±0,011
12	0,949±0,009	1,200±0,013	1,017±0,012	0,824±0,007	0,909±0,007	0,805±0,008	1,204±0,014
14	0,954±0,008	1,241±0,016	1,132±0,010	0,833±0,008	0,926±0,010	0,819±0,006	1,228±0,011
16	0,981±0,011	1,252±0,011	1,126±0,012	0,839±0,010	0,924±0,008	0,830±0,009	1,240±0,016
18	<b>1,015±0,011</b>	<b>1,384±0,016</b>	1,150±0,014	<b>0,913±0,010</b>	0,935±0,011	<b>0,858±0,010</b>	1,351±0,012
20	0,973±0,007	1,312±0,017	1,164±0,013	0,864±0,008	<b>1,071±0,013</b>	0,841±0,007	<b>1,386±0,016</b>
22	0,950±0,008	1,243±0,012	<b>1,228±0,015</b>	0,842±0,008	0,929±0,011	0,826±0,007	1,296±0,017
24	0,932±0,009	1,126±0,010	1,142±0,010	0,836±0,009	0,914±0,012	0,812±0,009	1,222±0,014

Таблица 4 – Содержание полифенольных окисляемых соединений в побегах багульника в зависимости от времени и места сбора, %

Час сбора	Район						
	Ярославский	Рыбинский	Гаврилов-Ямский	Переславский	Угличский	Мышкинский	Тутаевский
2	7,003±0,210	8,612±0,275	5,618±0,157	4,421±0,150	5,164±0,180	3,872±0,127	5,309±0,159
4	6,863±0,219	8,435±0,244	5,527±0,160	4,382±0,140	5,071±0,162	3,746±0,127	5,281±0,163
6	6,656±0,186	8,326±0,266	5,382±0,199	4,210±0,147	4,801±0,158	3,812±0,129	5,319±0,180
8	6,913±0,214	8,094±0,275	5,215±0,166	4,289±0,137	4,781±0,159	3,623±0,127	5,272±0,158
10	6,981±0,237	8,287±0,190	5,428±0,195	4,396±0,123	5,127±0,164	3,831±0,115	5,327±0,186
12	7,011±0,203	8,465±0,270	5,574±0,206	4,422±0,141	5,234±0,177	3,962±0,134	5,490±0,203
14	7,164±0,179	8,628±0,267	5,635±0,197	4,649±0,163	5,342±0,181	4,012±0,140	5,465±0,174
16	7,302±0,167	<b>9,021±0,279</b>	5,659±0,209	4,753±0,171	5,667±0,198	4,152±0,145	5,762±0,195
18	<b>7,519±0,195</b>	8,907±0,249	5,881±0,235	4,961±0,178	<b>5,874±0,199</b>	4,377±0,157	<b>6,021±0,192</b>
20	7,387±0,228	8,877±0,284	<b>6,218±0,180</b>	<b>5,184±0,150</b>	5,572±0,189	<b>4,587±0,156</b>	5,894±0,206
22	7,241±0,188	8,864±0,274	5,983±0,191	4,459±0,151	5,761±0,201	4,364±0,139	5,770±0,173
24	7,111±0,227	8,882±0,275	5,791±0,185	4,431±0,159	5,376±0,188	4,459±0,142	5,401±0,167

Полученные результаты, в известной мере, подтверждают предположение о том, что возможными предшественниками дубильных веществ являются простые фенолы, а флавоноидов – гидроксикоричные кислоты.

Следовательно, для проявления более выраженного антисептического, дезинфицирующего и желчегонного действия побеги багульника целесообразнее заготавливать в утренние часы, диуретического, вяжущего, антиэкссудативного, антиоксидантного и других эффектов – в послеобеденное и вечернее время.

#### Библиографический список

1. Белоусов, М.В. Фармакогностическая характеристика и биологическая активность представителей семейства вересковые (*Ericaceae*) флоры Сибири и Дальнего Востока: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / М.В. Белоусов. – Томск, 2004. – 38 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лек. раст. сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
3. Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
4. Справочник по лекарственным растениям / Задорожный А.М., Кошкин А.Г., Соколов С.Я., Шретер А.И. – М.: Лесн. пром-сть, 1988. – 415 с.
5. Коротаяева, М.С. Элементный состав и содержание фармакологически активных веществ в побегах багульника болотного в течение суток / М.С. Коротаяева, З.О. Овчинникова, Н.С. Фурса // Современные вопросы фармакогнозии: Межвуз. сб. науч. трудов с междунар. участием, посвящ. 20-летию кафедры фармакогнозии ЯГМА / Под ред. Н.С. Фурсы. – Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2004. – С. 178-187.

УДК 582.824:581.4'8

**Е.Н. Хромцова, М.А. Галкин**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### К анатомическому исследованию некоторых видов *Magnoliopsis*

В работе представлены результаты анатомического исследования листа двух видов шалфея.

#### *Шалфей мутноватый (Salvia verticillata L.) [1].*

Основные клетки верхней эпидермы (рис. 1 А) многоугольные со слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьичный энцикл гемипарацитного типа. Устьица в очертании округлые. Трихомы железистые и кроющие. Желёзки состоят из короткой одноклеточной ножки и четырёхклеточной секреторирующей головки. В основании ножки желёзки располагаются 7 радиально расходящихся клеток. Кроющие волоски четырёхклеточные, однорядные, заострены на верхушке. В основании волоска располагаются 8-10 радиально расходящихся клеток. Основные клетки нижней эпидермы (рис. 1 Б) с сильноизвилистыми антиклинальными стенками. Устьичный энцикл гемипарацитного типа. Многочисленные устьица в очертании округлые. Трихомы железистые и кроющие. Желёзки состоят из короткой одноклеточной ножки и четырёхклеточной секреторирующей головки. В основании ножки желёзки располагаются 6-7 радиально расходящихся клеток. Кроющие волоски четырёхклеточные, однорядные, заострены на верхушке. В основании кроющего волоска располагаются 4-5 радиально расходящихся клеток.

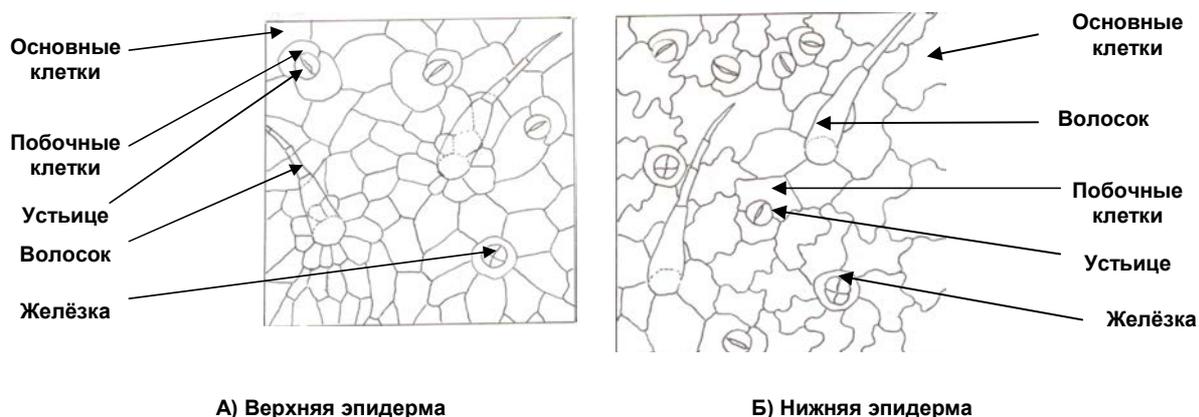


Рисунок 1 – Эпидерма *Salvia verticillata* L.

Форма черешка близка к крылатой (рис. 2). Проводящая система черешка пучкового дорсивентрального типа, проводящих пучков 5. Латеральные проводящие пучки, их два, армированы тяжом склеренхимы, примыкающим к флоэмной части пучка. Медианный проводящий пучок армирован тяжом склеренхимы, примыкающим к флоэмной и ксилемной части пучка.

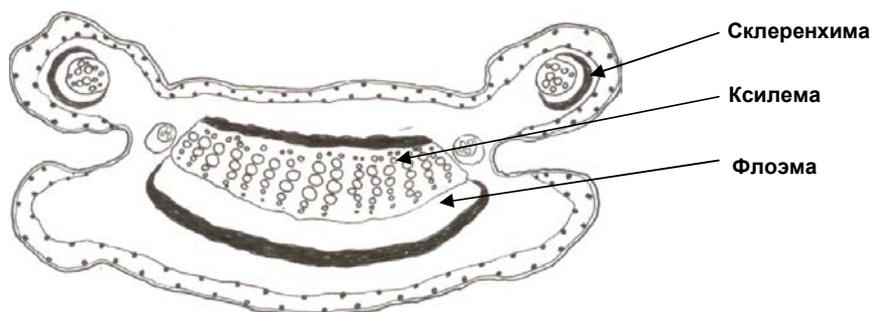


Рисунок 2 – Поперечный срез черешка *Salvia verticillata* L.

### *Шалфей Беккера (Salvia beckeri Trautv.) [1].*

Основные клетки верхней эпидермы (рис. 3 А) многоугольные со слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьичный энцикл гемипарацитного типа. Устьица в очертании округлые. Трихомы железистые и кроющие. Железистые волоски состоят из двухклеточной ножки и одноклеточной секретирующей головки. В основании ножки волоска располагаются 3 радиально расходящиеся клетки. Кроющие волоски одноклеточные и двухклеточные. В основании одноклеточного волоска располагаются 2, 4 радиально расходящиеся клетки. В основании двухклеточного волоска располагаются 4 радиально расходящиеся клетки.

Основные клетки нижней эпидермы (рис. 3 Б) многоугольные со слабоизвилистыми антиклинальными стенками. Устьичный энцикл гемипарацитного типа. Устьица в очертании округлые. Трихомы железистые и кроющие. Железистые волоски состоят из двухклеточной ножки и одноклеточной или двухклеточной секретирующей головки. В основании ножки волоска располагаются 2, 5 радиально расходящиеся клетки. Кроющие волоски трёхклеточные, однорядные, заострены на верхушке. В основании трёхклеточного волоска расположены 4-5 радиально расходящиеся клетки.

Форма черешка близка к желобчатой (рис. 4). Проводящая система черешка пучкового дорсивентрального типа, проводящих пучков 7.

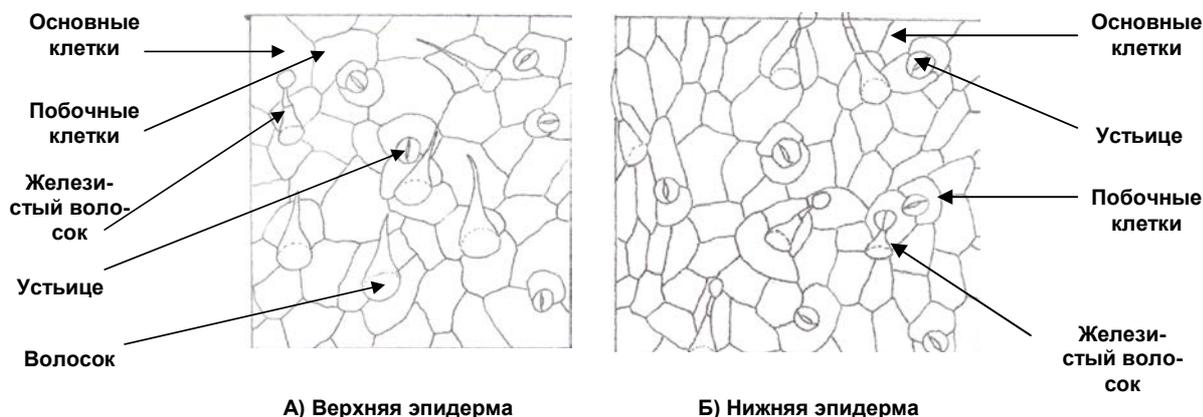


Рисунок 3 – Эпидерма *Salvia beckeri* Trautv.

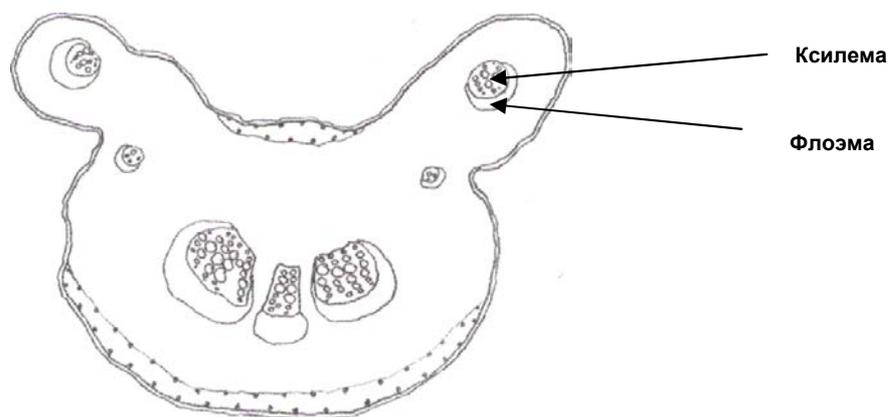


Рисунок 4 – Поперечный срез черешка *Salvia beckeri* Trautv.

Проведённые анатомические исследования позволили установить, что шалфей мутовчатый и шалфей Беккера различаются по типу устьичного аппарата, виду трихом и по форме черешка.

#### Библиографический список

1. Галушко, А.И. Флора Северного Кавказа: Определитель / А.И. Галушко. - Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1980. - Т. 3. - 327 с.

УДК 615:582.975

**П.Ю. Шкроботько, А.А. Парфенов, А.Л. Исаханов, Н.С. Фурса**  
 Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль  
 Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

### Изучение элементного состава подземных и надземных органов валерианы сердечниковой и валерианы шерстистолистной

Для Кавказа эндемичными являются валериана сердечниковая (*Valeriana cardamine Bieb.*) и в. шерстистолистная (*V. eriophylla (Ledeb.) Utk.*), основные виды ряда *Cardaminoides Grub.* секции корневищных валериан [3]. У первой – многоглавое вертикальное корневище, у второй – корневище горизонтальное, нарастающее с одной и отмирающее с другой стороны [4]. В них содержится значительное количество валепотриатов [2], в

надземных органах – флавоноидов [4]. В эксперименте настоек в. сердечниковой обладал более высокой фармакологической активностью, чем в. блестящей (*V. nitida Kreyer*), одного из распространённых видов из цикла валерианы лекарственной (*V. officinalis L.s.l.*). Так, он активнее понижал двигательную активность у мышей и влиял на продолжительность снотворного эффекта, вызванного барбиталом, уретаном, гексеналом и хлоралгидратом [1]. Вероятно, выявленная особенность обусловлена более высоким содержанием валепотриатов в подземных органах валерианы сердечниковой, чем в. блестящей [2].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение элементного состава подземных и надземных органов упомянутых валериан, проведённое с использованием рентгенофлуоресцентного метода, методика которого изложена нами ранее [5].

Результаты исследований отражены в табл. 1 и 2, из которых видно, что в анализируемых образцах обнаружено 27 элементов (калий, кальций, сера, фосфор, хлор, барий, бром, ванадий, железо, йод, кадмий, кобальт, марганец, медь, молибден, мышьяк, никель, олово, рубидий, селен, свинец, стронций, сурьма, титан, хром, цинк, цирконий). Принципиальных различий между образцами не обнаружили. В них так же, как и у видов валерианы лекарственной [6] и цельнолистных кавказских видов, в частности, в. липолистной (*V. tiliifolia Troitzky*) и в. чесночиколистной (*V. alliarifolia Adams*) [5], доминировали Fe, Mn, Sr, Ba, Zn, Ti, Rb, Cu, Mo, Zr, Cr.

Таблица 1 – Элементный состав различных органов валерианы сердечниковой\*

Элемент	Корни	Стебли	Листья	Соцветия
<b>Макроэлементы, %</b>				
Калий (K)	1,700	1,080	2,570	2,520
Кальций (Ca)	0,790	0,317	1,450	0,468
Сера (S)	0,159	0,098	0,197	0,164
Фосфор (P)	1,190	0,776	1,730	0,618
Хлор (Cl)	0,141	0,430	0,044	0,131
<b>Микроэлементы, мг/кг</b>				
Барий (Ba)	45,300	53,800	38,400	21,100
Бром (Br)	3,440	3,290	7,250	9,900
Ванадий (V)	0,890	0,600	1,590	0,800
Железо (Fe)	432,000	533,000	705,000	213,000
Йод (I)	0,152	0,123	0,173	0,041
Кадмий (Cd)	0,198	0,217	0,272	0,417
Кобальт (Co)	0,204	0,095	0,257	0,147
Марганец (Mn)	195,000	180,000	100,000	72,000
Медь (Cu)	13,200	3,300	17,500	4,940
Молибден (Mo)	4,080	4,000	2,630	2,630
Мышьяк (As)	0,109	0,090	0,219	1,120
Никель (Ni)	1,380	0,467	0,880	0,930
Олово (Sn)	0,045	0,022	0,219	0,110
Рубидий (Rb)	6,430	2,980	3,860	3,960
Селен (Se)	0,132	0,055	0,110	0,066
Свинец (Pb)	2,990	1,960	2,740	1,520
Стронций (Sr)	68,500	85,700	17,700	30,000
Сурьма (Sb)	0,132	—	0,148	0,196
Титан (Ti)	32,600	9,670	6,150	3,520
Хром (Cr)	1,250	0,719	1,600	0,960
Цинк (Zn)	49,600	42,000	14,800	14,600
Цирконий (Zr)	3,050	2,920	1,420	1,060

\*Примечание: место сбора – Республика Грузия, Казбегский район, окр. пос. Казбег, подножие горы Тергеты.

В известной мере подземные органы менее загрязнены техногенными элементами, чем надземные, что нами отмечалось также ранее [5].

Таблица 2 – Элементный состав различных органов валерианы шерстистолистой

Элемент	Корни	Стебли	Листья	Соцветия
<i>Макроэлементы, %</i>				
Калий (K)	0,662	0,132	0,146	2,740
Кальций (Ca)	0,947	0,340	1,840	0,879
Сера (S)	0,035	0,015	0,145	0,292
Фосфор (P)	0,180	0,073	0,156	0,634
Хлор (Cl)	0,018	0,031	0,152	0,164
<i>Микроэлементы, мг/кг</i>				
Барий (Ba)	102,000	80,090	73,000	70,000
Бром (Br)	7,820	8,090	23,000	11,400
Ванадий (V)	0,150	0,804	1,600	0,417
Железо (Fe)	961,000	284,000	373,600	366,000
Йод (I)	0,150	0,070	0,090	1,680
Кадмий (Cd)	0,309	0,125	0,217	0,538
Кобальт (Co)	0,069	0,054	0,183	–
Марганец (Mn)	25,100	184,000	202,000	46,200
Медь (Cu)	4,960	2,610	8,900	4,120
Молибден (Mo)	0,735	3,210	8,310	2,300
Мышьяк (As)	0,096	0,017	–	0,530
Никель (Ni)	0,782	0,669	1,060	0,440
Олово (Sn)	0,062	0,044	0,123	0,576
Рубидий (Rb)	4,290	14,000	28,100	3,980
Селен (Se)	0,025	0,050	0,120	0,094
Свинец (Pb)	0,633	1,349	3,920	0,744
Стронций (Sr)	25,200	12,000	14,200	38,800
Сурьма (Sb)	0,125	0,017	–	0,197
Титан (Ti)	79,800	4,580	77,110	9,970
Хром (Cr)	0,070	1,340	1,520	0,300
Цинк (Zn)	8,730	24,000	38,000	40,000
Цирконий (Zr)	4,910	8,090	20,300	1,480

Примечание: место сбора – Республика Грузия, Боржомский район, близ пос. Бакуриани, гора Цхра-Цкаро.

Следовательно, в результате рентгенофлуоресцентного анализа определено содержание 5 макроэлементов (калий, кальций, сера, фосфор, хлор) и 22 микроэлементов (барий, бром, ванадий, железо, йод, кадмий, кобальт, марганец, медь, молибден, мышьяк, никель, олово, рубидий, селен, свинец, стронций, сурьма, титан, хром, цинк, цирконий) в подземных и надземных органах валерианы сердечниковой (*Valeriana cardamine Vieb.*) и в шерстистолистой (*V. eriophylla (Ledeb.) Utk.*), собранных на Кавказе.

#### Библиографический список

1. Збуржинский, В.К., Исследование седативного действия валерианы / В.К. Збуржинский // Фармакология и токсикология. - 1964. - № 3. - С. 301-304.
2. Тржецинский, С.Д. Валепотриаты отечественных видов рода валериана и их фармакологическая активность: Автореф. дис. ... канд. фармац наук / С.Д. Тржецинский. - М., 1988. - 24 с.
3. Флора СССР: Семейство Валериановые / Под ред. Б.К. Шшикина. - М. – Л.: АН СССР, 1997. - Т. 23. - С. 594-640.
4. Фурса, Н.С. Хемосистематическое изучение видов рода *Valeriana* L. флоры Кавказа / Н.С. Фурса, Ю.Н. Горбунов // Раст. ресурсы. - 1979. - Т. 15. - Вып. 4. - С. 500-506.
5. Рентгенофлуоресцентный анализ элементного состава надземных и подземных органов валерианы липолистной и валерианы чесночничколистной / П.Ю. Шкроботько, Т.А. Демянчук, А.А. Парфенов и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2005. - Вып. 60. - С. 72-74.
6. Макро- и микроэлементы европейских и азиатских образцов валерианы лекарственной / П.Ю. Шкроботько, А.А. Парфенов, Т.А. Демянчук и др. // Естественное и гуманитарное: Сборник научных работ. - Томск: СибГМУ, 2004. - Т. 1, № 2. - С. 71-75.

# **Технология лекарственных препаратов и БАД: поиски и решения**

УДК 615.014.22.616.31].074.076

*Г.В. Алфимова, Т.Ф. Маринина, И.И. Клишина, Т.И. Максименко, С.Г. Тираспольская*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии и стандартизация стоматологической лекарственной плёнки с этакридина лактатом и соком каланхоэ

Цель настоящих исследований – разработка состава, технологии и стандартизация стоматологической лекарственной плёнки (СЛП) с этакридина лактатом и соком каланхоэ. В качестве плёнообразователей изучены: 3, 4 и 5% растворы метилцеллюлозы (МЦ), 8% раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы и 10% раствор поливинилового спирта. С целью придания плёнкам эластичности выбор пластификатора осуществляли путём изучения структурно-механических свойств СЛП [1,2].

В работе использовались технологические, микробиологические, химические, физико-химические методы.

Для получения СЛП применили метод полива на стеклянную подложку [1]. Выбор оптимальной матрицы для СЛП осуществляли методом диализа через полупроницаемую мембрану и на основе микробиологического теста.

В диализатах этакридина лактат определяли спектрофотометрически при длине волны 267 нм (растворитель – вода). На основе проведённого эксперимента в опытах *in vitro* установлено, что оптимальными плёнообразователями являются 3 и 4% гели МЦ. При этом за 120 минут высвобождается до 72% этакридина лактата. В качестве оптимального состава плёночной массы предложен следующий:

<i>Этакридина лактата</i>	<i>0,2</i>
<i>Сока каланхоэ</i>	<i>10,0</i>
<i>Метилцеллюлозы</i>	<i>3,0 (4,0)</i>
<i>Глицерина</i>	<i>1,5</i>
<i>Воды очищенной</i>	<i>100 мл</i>

Для подтверждения полученных результатов была изучена антимикробная активность СЛП, приготовленных на оптимальной матрице, методом диффузии в агар с использованием следующих штаммов микроорганизмов: 1. *St. aureus* (209); 2. *St. aureus* (Макаров); 3. *St. aureus* (Type); 4. *St. epidermidis* Wood-46; 5. *Escherichia coli* 675; 6. *Shigella flexneri* 266; 7. *Bac. anthracoides* – 98; 8. *Bac. anthracoides* – 1; 9. *Bac. anthracoides* – 95 (табл. 1) [3].

Таблица 1 – Результаты определения антимикробной активности СЛП

Исследуемый образец	Диаметры задержки роста микроорганизмов, мм (n=3)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
СЛП на 3% МЦ	12	10	11	16	10	22	11	12	15
СЛП на 4% МЦ	11	9	11	14	10	20	11	11	15
«Плацебо»	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таким образом, изучение антимикробной активности позволило сделать вывод о том, что СЛП с этакридина лактатом и соком каланхоэ обладают выраженной антимикробной активностью, но природа матрицы-носителя практически не влияет на неё.

Следующим этапом исследований явилось изучение технологических параметров СЛП. Для этого были изучены следующие показатели: средняя масса, время растворения, значение рН, остаточная влажность, осмотическая активность, механическая прочность на разрыв. Остаточную влажность определяли методом высушивания, рН растворов – потенциометрически, осмотическую активность – методом диализа (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты стандартизации СЛП по технологическим параметрам

Средняя масса, г	Время растворения, мин	рН водных растворов	Остаточная влажность, %	Осмотическая активность, %	Механическая прочность, Па/см <sup>2</sup>
0,0601	110	6,80	8,52	160	3,15
0,0598	110	6,70	8,49	160	3,12
0,0602	110	6,70	8,52	160	3,15
0,0609	110	6,70	8,50	160	3,18
0,0601	110	6,75	8,48	160	3,14

Таким образом, технологические параметры полученной плёнки подтвердили её достаточную прочность, эластичность, отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку полости рта. Время растворения СЛП позволяет использовать её в качестве пролонгированного лекарственного препарата. Потеря в массе при высушивании (не более 10%) обеспечивает стабильность СЛП при хранении.

Стандартизацию плёнки проводили по реакциям подлинности на этакридина лактат, флавоноиды, органические кислоты сока каланхоэ и количественному содержанию этакридина лактата. Последний определяли фотокolorиметрически на основе реакции диазотирования. Относительная погрешность  $\pm 1,4\%$  (модельный образец СЛП). Предложенная методика позволяет определить этакридина лактат в СЛП (фармацевтическая композиция) с ошибкой, не превышающей допустимые нормы отклонений (Приказ МЗ РФ № 305).

Выводы: разработан состав, технология и проведена стандартизация СЛП с этакридина лактатом и соком каланхоэ.

#### Библиографический список

1. Вайнштейн, В.А. Исследование полимерных композиций для лекарственных пленок и процессов их получения / В.А. Вайнштейн, Г.Н. Наумчик // Хим.-фармац. журн. - 1983. - Т. 17, № 3. - С. 347-353.
2. Фармацевтические и медико-биологические исследования антиглаукомных и противовирусных глазных пленок, приготовленных на полимерах / Ю.Ф. Майчук, М.Т. Алюшин, О.Н. Григорьева и др. // Фармация. - 1981. - Т. 30, № 4. - С. 49-50.
3. Оганесян, П.Г. Определение чувствительности патогенных микробов к антибиотикам (методическое письмо) / П.Г. Оганесян. - Л.: Ленинградский НИИ антибиотиков, 1959. - 37 с.

УДК 65.332.012/014:553.59

**М.А. Артемова, Е.В. Иванов, А.А. Маслов**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Экстрагирование зверобоя травы двухфазной системой экстрагентов в аппаратах с интенсивным гидродинамическим режимом

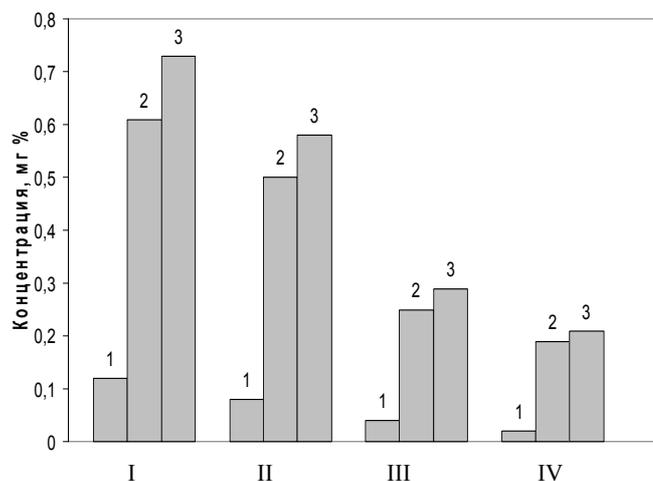
Несмотря на успехи, достигнутые в области синтеза лекарственных веществ, большое количество потребителей в настоящее время отдают предпочтение натуральным препаратам, полученным из растений. В технологии фитопрепаратов полный комплекс гидрофильных и липофильных соединений извлекают последовательной или одновременной обработкой растительного сырья экстрагентами различной полярности. Исследования показали, что применение двухфазной системы экстрагентов (ДСЭ), в том числе смеси спирта этилового с маслом, ведёт к значительному увеличению выходов целевых компонентов в извлечение [1]. Показано, что липофильные соединения, по-видимому, вначале переходят из растительного сырья (РС) в спирт (полярный растворитель), а затем из спирта в масло (малополярный растворитель). Несмотря на большой интерес к данному способу экстрагирования, влияние гидродинамических режимов в аппаратах на интенсивность процесса изучено недостаточно.

Целью данной работы стало изучение влияния гидродинамических режимов проведения процессов на скорость экстрагирования биологически активных веществ (БАВ) из РС двухфазной системой экстрагентов.

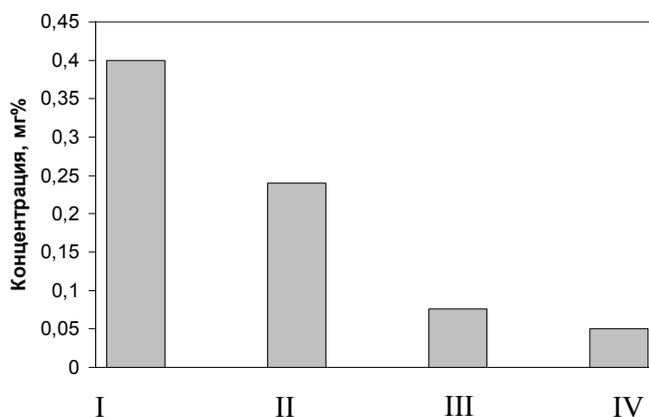
В качестве объекта исследования использовали измельчённую (2-3 мм) зверобоя продырявленного траву (*Herba Hyperici perforatum*), соответствующую требованиям ГФ XI [2]. ДСЭ состояла из вазелинового масла (малополярный растворитель) и 70% водного раствора спирта этилового (полярный растворитель). Использование спиртоводной смеси данной концентрации обеспечивает наиболее полное извлечение липофильных веществ из РС [1]. В качестве маркеров, характеризующих скорость и полноту протекания процесса, были выбраны производные хлорофилла (ПХ) в пересчёте на феофитин А и флавоноидные соединения в пересчёте на рутин. Количественное определение суммы флавоноидов выполняли методом спектрофотометрии по методике ГФ XI [2]. Содержание ПХ в масляных извлечениях определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 668 нм [3,4]. Анализ спиртоводных извлечений на содержание ПХ выполняли следующим образом: к 2 мл извлечения добавляли 5 мл 70% спирта, перемешивали, после чего определяли оптическую плотность раствора при 668 нм. В качестве раствора сравнения использовали 70% водный раствор спирта этилового.

Поскольку механизм процесса определяет возможные направления его интенсификации, были проведены исследования для проверки точки зрения на этот вопрос, опубликованной в [1]. Очевидно, что предварительная пропитка растительного сырья экстрагентом препятствует проникновению в него других экстрагентов, а результаты экстрагирования БАВ из РС свидетельствуют о наличии того или иного механизма процесса. Зверобоя траву полностью пропитывали маслом, водным раствором спирта этилового или эмульсией на их основе. Для этого навеску сухой измельчённой травы помещали в колбу и вакуумировали в течение 30 минут при остаточном давлении 10 КПа. Затем в колбу добавляли одну из пропитывающих жидкостей, вакуумировали в течение 3 минут, соединяли объём колбы с атмосферой и добавляли оставшийся ингредиент ДСЭ в таком количестве, чтобы соотношение фаз сырьё – масло – спирт составляло 1:10:10.

На рис. 1 и 2 приведены экспериментальные данные, полученные при экстрагировании зверобоя травы на качалке (300 колебаний в минуту) в течение 2 часов при комнатной температуре.



**Рисунок 1 – Влияние вида пропитывающей жидкости на содержание ПХ: 1 – в масле, 2 – в водном растворе спирта, 3 – суммарно в масле и водном растворе спирта. I – пропитка РС спиртом, II – пропитка РС эмульсией, III – пропитка РС маслом, IV – без пропитки РС экстрагентом**



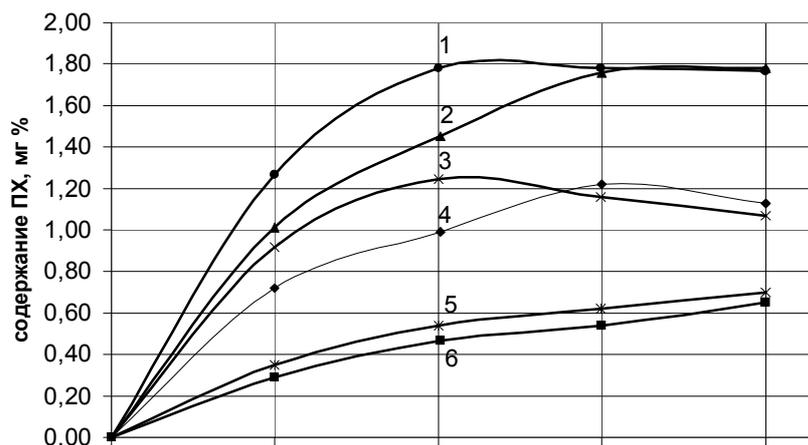
**Рисунок 2 – Влияние вида пропитывающей жидкости на содержание флавоноидов в спиртоводной фазе: I – пропитка РС спиртом, II – пропитка РС эмульсией, III – пропитка РС маслом, IV – без пропитки РС экстрагентом**

Наиболее полное извлечение ПХ и флавоноидов обеспечивала пропитка сырья раствором спирта (I). Наименьшее извлечение наблюдалось при пропитке маслом (III), промежуточные результаты дала пропитка эмульсией (II). Во всех случаях содержание ПХ в спирте превышало их содержание в масле в 4,5-6,5 раз (рис. 1). Пропитка сырья значительно интенсифицировала процесс экстрагирования: концентрация ПХ и флавоноидов в извлечениях после предварительной пропитки сырья раствором спирта почти в 3,5 раза выше, чем при проведении процесса без предварительной пропитки.

Судя по полученным результатам, извлечение ПХ из зверобоя травы при комнатной температуре протекает, главным образом, через спиртоводную фазу (СФ), то есть по механизму [1]. Исходя из этого, основными направлениями интенсификации процесса являются: пропитка сырья спиртом, либо его экстрагирование спиртом

с последующим добавлением малополярного растворителя; многократное диспергирование и коагуляция фаз, причём размеры капель дисперсной фазы должны быть достаточно большими, чтобы внутри них происходил конвективный массоперенос. Подобные гидродинамические режимы могут обеспечить экстрактор вакуумного кипения и пульсационный экстрактор.

На рис. 3 приведены экспериментальные данные по кинетике экстрагирования БАВ из зверобоя травы в аппарате вакуумного кипения при температуре 70°C и остаточном давлении 40 КПа. Предварительное замачивание сырья водным раствором спирта этилового обеспечивало наибольшую скорость извлечения ПХ, причём равновесие наступало через 60 минут после начала процесса. В то же время при пропитке сырья маслом равновесие достигалось через 90 минут.



**Рисунок 3 – Кинетика экстрагирования ПХ из зверобоя травы в режиме вакуумного кипения:**  
1 – суммарное содержание ПХ в масле и спирте при замачивании травы в спирте; 2 – суммарное содержание ПХ в масле и спирте при замачивании травы в масле; 3 – содержание ПХ в спирте при замачивании травы в спирте; 4 – содержание ПХ в спирте при замачивании травы в масле; 5 – содержание ПХ в масле при замачивании травы в спирте; 6 – содержание ПХ в масле при замачивании травы в масле

Характер кинетических кривых 1, 3 и 5 на рис. 3 подтверждает роль СФ, как десорбента и переносчика липофильных соединений в масляную фазу (МФ): после достижения равновесия (кривая 1, время 60 минут) содержание ПХ в СФ начало уменьшаться (кривая 3), а его содержание в МФ продолжало расти (кривая 5).

С повышением температуры пропитывающей жидкости до 80°C выход ПХ в извлечение увеличивался в 1,5-2 раза. Эффективность пропитывающих растворителей уменьшалась в следующем ряду: эмульсия из спиртоводного раствора и масла, спиртоводный раствор, масло. По-видимому, при пропитке сырья эмульсией интенсифицировался массоперенос ПХ из СФ в МФ непосредственно в крупных порах сырья. В результате увеличивалась движущая сила и скорость процесса экстрагирования ПХ в СФ, а из неё – в МФ.

Пульсационный экстрактор, использованный для изучения кинетики экстрагирования ПХ из зверобоя травы, представлял собой стеклянную колонну с рубашкой. В нижней части колонны была закреплена фторопластовая мембрана, совершавшая колебательные движения относительно нейтрального положения. Технические характеристики установки: высота колонны – 125 мм; внутренний диаметр колонны – 35 мм; диаметр мембраны – 100 мм; объём жидкости в колонне – 190 мл; объём жидкости в мембранном узле – 70 мл; диапазон изменения частот колебаний мембраны – 1-20 с<sup>-1</sup>; амплитуда колебаний давления – 0,05 МПа.

Навеску измельчённого сырья помещали в колбу, заливали 70% раствором спирта этилового и оставляли для набухания при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную массу загружали в колонный экстрактор и добавляли МФ. Окончательное соотношение сырьё – масло – спирт составляло 1:10:10. Экстрагирование проводили при температуре 80°C и частоте пульсаций 5 и 10 с<sup>-1</sup>. Пробы отбирали через каждые 20 мин, фильтровали и разделяли на МФ и СФ. Продолжительность разделения фаз – 10-20 мин.

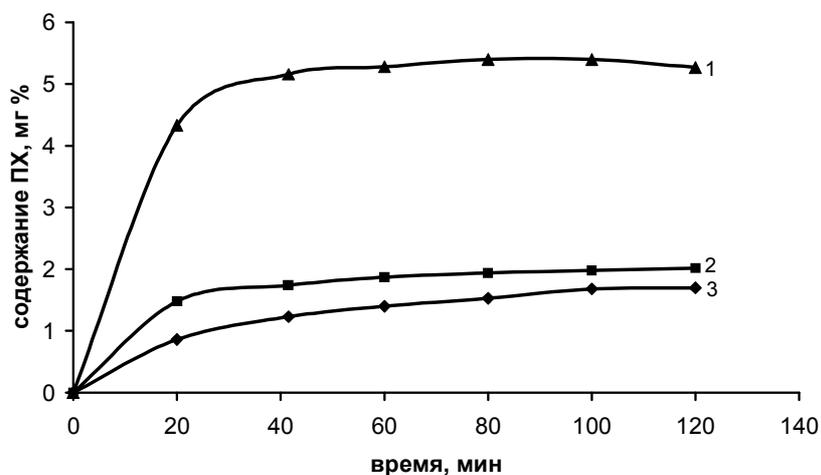


Рисунок 4 – Изменение суммарного содержания ПХ в МФ и СФ в процессе экстрагирования:  
 1 – частота пульсаций 10 с<sup>-1</sup>, РС замачивалось в спирте; 2 – частота пульсаций 5 с<sup>-1</sup>, РС замачивалось в спирте; 3 – частота пульсаций 5 с<sup>-1</sup>, замачивание сырья не проводилось

Исследования показали (рис. 4), что при увеличении пульсационных воздействий в 2 раза концентрация ПХ в извлечениях увеличивалась в 3-4 раза. Это объясняется ростом числа соударений частиц между собой и с корпусом аппарата, а также деформацией частиц с отжимом из них экстрагента. При экстрагировании РС, пропитанного спиртом, кажущееся равновесие наступало через 20-30 минут, а при экстрагировании сухого (не пропитанного спиртом) сырья – через 80-100 мин (рис. 4). Для сравнения: при экстрагировании зверобоя травы методом мацерации при температуре 75±5°C с периодическим перемешиванием равновесие наступало через 70-90 мин [1].

Обработка экспериментальных данных, приведённых на рис. 5 и 6, позволила получить уравнения массопередачи ПХ из СФ в МФ:

$$\frac{dM}{d\tau} = k_{VM} V_M (C_M^* - C_M), \quad (1)$$

$$\frac{dM}{d\tau} = k_{VC} V_C (C_C - C_C^*), \quad (2)$$

где  $M$  – масса ПХ, перешедших из СФ в МФ, кг;  $\tau$  – время, с;  $k_{VM}$  и  $k_{VC}$  – объёмные (отнесённые к объёму соответствующей фазы) коэффициенты массопередачи ПХ из СФ в МФ, с<sup>-1</sup>;  $V_M$  и  $V_C$  – объёмы МФ и СФ, м<sup>3</sup>;  $C_M$  и  $C_C$  – содержание ПХ в МФ и СФ, кг/м<sup>3</sup>;  $C_M^*$  и  $C_C^*$  – равновесные концентрации ПХ в МФ и СФ, кг/м<sup>3</sup>.

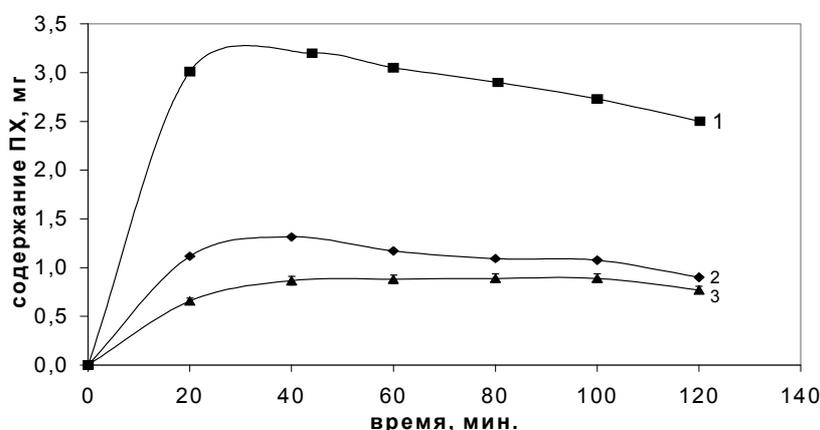


Рисунок 5 – Изменение содержания ПХ в СФ в процессе экстрагирования: 1 – частота пульсаций  $10 \text{ с}^{-1}$ , РС замачивалось в спирте; 2 – частота пульсаций  $5 \text{ с}^{-1}$ , РС замачивалось в спирте; 3 – частота пульсаций  $5 \text{ с}^{-1}$ , замачивание РС не проводилось

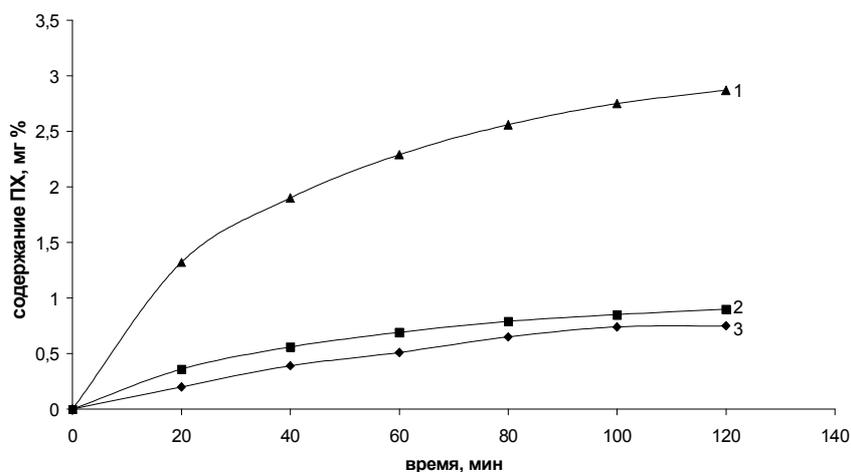


Рисунок 6 – Изменение содержания ПХ в МФ в процессе экстрагирования: 1 – частота пульсаций  $10 \text{ с}^{-1}$ , РС замачивалось в спирте; 2 – частота пульсаций  $5 \text{ с}^{-1}$ , РС замачивалось в спирте; 3 – частота пульсаций  $5 \text{ с}^{-1}$ , замачивание РС не проводилось

В формулах (1) и (2) использованы объёмные коэффициенты массопередачи, так как экспериментальное определение поверхности контакта фаз достаточно сложное. При частоте пульсаций  $5 \text{ с}^{-1}$  коэффициенты в уравнениях (1) и (2) равны:  $k_{VM} = 2.8 \cdot 10^{-7}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ;  $C_M^* = 7.9$ ,  $\text{кг/м}^3$ ;  $k_{VC} = 4.7 \cdot 10^{-7}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ;  $C_C^* = 8.9$ ,  $\text{кг/м}^3$ . При частоте пульсаций  $10 \text{ с}^{-1}$  значения коэффициентов составили:  $k_{VM} = 3.5 \cdot 10^{-7}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ;  $C_M^* = 24.0$ ,  $\text{кг/м}^3$ ;  $k_{VC} = 6.9 \cdot 10^{-7}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ;  $C_C^* = 24.0$ ,  $\text{кг/м}^3$ . Как видим, с увеличением частоты пульсаций в 2 раза коэффициенты массопередачи выросли на 25-50%.

По отношению к коэффициентам  $C_M^*$  и  $C_C^*$  термин «равновесные» концентрации достаточно условен, поскольку они были найдены на основе динамических, а не статических опытов. Скорее их можно назвать «наблюдаемыми» или «кажущимися» равновесными концентрациями. При увеличении частоты пульсаций в 2 раза

они увеличились приблизительно в 3 раза. Тем не менее, расчёты показали, что движущая сила процесса также выросла в 3-6 раз, а скорость массопереноса – в 5-7,5 раз.

Таким образом, предварительное замачивание РС в СФ и проведение процесса экстрагирования в аппаратах с интенсивным гидродинамическим режимом позволяет значительно сократить продолжительность процесса и увеличить выход БАВ в извлечение.

#### Библиографический список

1. Иванова, С.А. Особенности массопереноса липофильных БАВ при экстрагировании сырья двухфазной системой экстрагентов / С.А. Иванова, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова // Химико-фармацевтический журнал. - 2003. - Т. 37, № 8. - С. 30-33.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - 400 с.
3. Гринкевич, Н.И. Химический анализ лекарственных растений / Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. - М.: Высшая школа, 1983. - 176 с.
4. Досон, Р. Справочник биохимика / Р. Досон, Элиот Д., Джонс К. - М.: Мир, 1991. - 544 с.

УДК 615.31.454:619.014.074:543.422.7.062

Е.Ю. Благоразумная

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии мазей с бактерицидом для использования в ветеринарии

Целью работы являлась разработка технологии и стандартизация мазей с бактерицидом для ветеринарной практики.

Лечебная помощь животным, в том числе и лекарственная, имеет большое государственное значение. Приготовление, хранение и применение лекарственных препаратов для ветеринарии проводится в соответствии с требованиями фармакопеи и по своему качеству они должны отвечать тем же требованиям, что и лекарственные препараты для медицинского назначения. Одной из актуальных задач ветеринарии и фармации является поиск новых антимикробных средств, обладающих комплексным биоцидным действием, т.е. активных в отношении вирусов, бактерий и грибов. В качестве бактерицидных веществ, используемых в нашей стране и за рубежом, всё больше применяют четвертичные аммониевые соединения. Среди четвертичных аммониевых оснований следует выделить триметилоктадецил аммония бромид (возможно применение и других солей этого вещества), который имеет рабочее название бактерицид.

Бактерицид представляет собой пастообразную массу, от светло-жёлтого до светло-коричневого цвета, с характерным запахом. Препарат содержит 15-25% воды. Антисептик не летуч, он легко растворим в тёплой воде с образованием опалесцирующих растворов, а также в спирте, ацетоне и диметилформамиде. Бактерицид не имеет острого запаха, не оказывает раздражающего, кожно-резорбтивного, аллергического, эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действия [2].

Препарат обладает бактерицидным действием в отношении бактерий кишечной группы, синегнойной палочки, паратифозной, стрептококковой, микоплазменной и других инфекций.

В ветеринарной практике в основном применяются те же лекарственные формы, что и в медицинской: твёрдые, мягкие, жидкие, стерильные и асептически приготовленные, а также аэрозоли. Среди различных лекарственных форм всё большее внимание привлекают мази. В виде мазей назначаются вещества разных фармакотерапевтических групп, в том числе и обладающих бактерицидным действием.

Задачей данного исследования явилось создание новой антисептической мази с препаратом бактерицид, для использования в ветеринарной практике [1].

В процессе разработки мазей осуществлялся подбор основ для них, а также выбор оптимальной технологии получения на основах различного характера.

Для приготовления мазей с бактерицидом могут быть рекомендованы как липофильно-гидрофильная, так и гидрофильная основы. В качестве эмульсионной основы использовали консистентную эмульсию следующего состава: вазелин, эмульгатор Т2, вода очищенная.

Для приготовления основы эмульгатор Т2 сплавляли в выпарительной чашке с вазелином при нагревании на водяной бане. Затем частями вводили при постоянном помешивании воду очищенную (температура 80°C) до образования сметанообразной массы белого цвета. Приготовленную основу оставляли на 1 сутки для созревания. Технология мази заключается в следующем: бактерицид растирали в подогретой ступке с 5,0 мл горячей воды очищенной. Затем при постоянном перемешивании, частями, вводили эмульсионную основу до получения однородной мази.

В качестве гидрофильной основы использовали гель следующего состава: метилцеллюлоза, глицерин, вода очищенная. Бактерицид вводили в гель с метилцеллюлозой следующим образом: растворяли в горячей воде, добавляли глицерин и обливали набухшую метилцеллюлозу. Охлаждали при 0°C в течение 60 минут.

Мази оценивали по следующим показателям: описание, динамическая вязкость, эффективная вязкость, механическая стабильность, величина рН.

Результаты определения показателей качества мазей с бактерицидом приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Показатели качества мазей с бактерицидом

Описание	Механическая стабильность	Вязкость эффективная (при нагрузке 50 г)	Вязкость динамическая (при скорости сдвига 3 с <sup>-1</sup> )	рН
<b>1. Мазь на липофильно-гидрофильной основе</b>				
Мазь белого цвета или белого цвета с жёлтоватым оттенком	1,15 мазь стабильна	16,2	18,4	6,5-7,5
<b>2. Мазь на гидрофильной основе</b>				
Прозрачный гель без запаха	1,32 мазь стабильна	15,5	19,8	6,5- 7,5

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. - С. 151-153.
2. ТУ 9336-002- 22110551- 97 Бактерицид.

УДК 615.454.1.014.22.015.4

**О.В. Бобылев, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии и исследования мазей на основе сухого экстракта хамериона колхидского

Источником для поиска новых лекарственных препаратов является арсенал средств народной медицины. В народной медицине растения сем. кипрейные широко применяются как противовоспалительные, смягчительные, ранозаживляющие, гемостатические, успокаивающие, противомикробные и другие средства [2,3,5].

Предварительные скрининговые исследования показали наличие противомикробного, ранозаживляющего, противовоспалительного, антиоксидантного, гепатопротекторного, радиопротекторного а так же кардиотропного действия у хамериона колхидского [1,4].

Немаловажное значение в выборе растительного объекта имеет тот фактор, что это растение широко распространено на территории Северного Кавказа и причём в большей степени, чем кипрей узколистный (иван-чай). Таким образом, представляет научный интерес и имеет практическое значение разработка новой мягкой лекарственной формы на основе сухого экстракта хамериона колхидского.

Для разработки оптимального состава мази были разработаны несколько мазевых композиций, которые были исследованы на биологическую активность и фармацевтическую доступность.

Таблица 1 – Прописи исследуемых мазей

Ингредиенты	Номера основ				
	1	2	3	4	5
Сухой экстракт хамериона колхидского	5,0				
Вода очищенная	5,0	25,0	80,0		93,0
Вазелин	78,0	60,0			
Ланолин безводный	12,0				
Эмульгатор Т2		10,0			
Метилцеллюлоза			5,0		
Глицерин			10,0		
Бензоат натрия			0,1		
ПЭГ 1500				35,0	
ПЭГ 400				60,0	
Ареспол					2,0
Натрия гидроксид					До рН 5,5-7,5

Концентрация сухого экстракта хамериона колхидского в мазях подбиралась при помощи фармакологического скрининга.

Оценка результатов исследования показала, что противовоспалительную активность проявили 5% и 10% мази на основах №№ 2, 3, 4, 5. Причём 10% мази не проявили более выраженного противовоспалительного эффекта, чем 5% мази. Мазь на эмульсионной основе № 1 не проявила выраженной противовоспалительной активности. Наибольшую активность проявляли мази на полиэтиленоксидной основе № 4 и основе по Кутумовой № 2. Поэтому, в дальнейших исследованиях проводили получение и стандартизацию именно этих мазей, с содержанием 5% экстракта хамериона колхидского в качестве основного действующего вещества.

Технология мазей разрабатывалась с учётом физико-химических свойств основ и их композиций, а также растворимости самого сухого экстракта. В связи с тем, что сухой экстракт хамериона колхидского растворим в воде, в гидрофильные и эмульсионные основы его вводили в виде водного раствора, а в липофильные – по типу суспензии.

#### Технология получения мази № 2

Сплавляют на водяной бане эмульгатор с вазелином в прописанных количествах. Сухой экстракт травы хамериона колхидского растворяют в воде очищенной. Полученный раствор вводят частями в полустывший сплав при постоянном перемешивании. Диспергируют, гомогенизируют.

#### Технология получения мази № 4

Основа готовится смешением ПЭО 400 и ПЭО 1500 на водяной бане. Затем вводится сухой экстракт травы хамериона колхидского в виде водного раствора.

Исходя из всего перечисленного, нами разработаны технологические схемы производства мазей № 2 и № 4, как наиболее перспективных.

С целью оценки фармацевтической доступности мазей нами изучена кинетика высвобождения действующих веществ методом диализа. Для определения выбрана модификация, предназначенная для анализа мазей, содержащих водорастворимые препараты. В качестве диализной мембраны использовали целлофановую плёнку. Средой, в которую диализировалось лекарственное вещество, была вода. Процесс диализа проводился в термостате при температуре 37°C.

На основании полученных данных был построен график высвобождения дубильных веществ из исследуемых мазей (рис. 1).

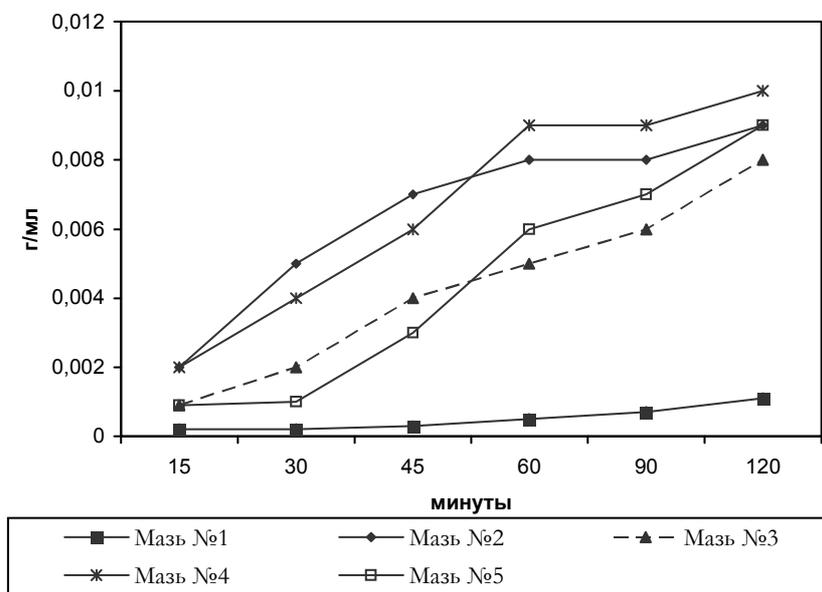


Рисунок 1 – Графики кинетики высвобождения дубильных веществ из мазей, полученных из сухого экстракта травы хамериона колхидского

Как следует из рис. 1, наивысшей степенью высвобождения дубильных веществ из мазевых основ обладали мази № 2 и № 4. Остановились на этих образцах мазей, т.к. пропись на ПЭГ обладает рядом преимуществ: хорошей растворимостью в воде, способностью растворять гидрофильные вещества, отсутствием диссоциации

в присутствии электролитов, сохранением однородности после поглощения секретов кожи, равномерно распределяется по коже, обладает слабым бактерицидным действием, имеет неограниченный срок хранения, не высыхает, легко наносится на мокрую кожу и легко смывается, что играет значительную роль с точки зрения ветеринарии. Кроме того, обладает осмотической активностью, что имеет значения при лечении гнойных ран. Поэтому дальнейшие исследования проводились с этим образцом, как более перспективным.

Разработанные образцы мазей также были исследованы по реологическим показателям, стандартизованы по содержанию дубильных веществ. Методом ускоренного старения при комнатной температуре установлен срок годности в один год. Опытные образцы мазей показали значительное ранозаживляющее и противомикробное действие.

#### Библиографический список

1. Антибактериальная активность извлечений из некоторых видов цветковых растений / В.А. Бандюкова, О.А. Андреева, Н.И. Богаевская и др. // Растительные ресурсы. – 1990. – Вып. 2. – С. 169-178.
2. Гаммерман, А.Ф. Лекарственные растения / Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яценко-Хмелевский А.Д. – М.: Высшая школа, 1990. – 544 с.
3. Ладынина, Е.Е. Лекарственные растения в медицине и в быту / Ладынина Е.Е., Морозова Р.С. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1989. – 352 с.
4. Радиозащитные свойства растения Хамерион колхидский / В.А. Бандюкова, Н.И. Богаевская, Е.Г. Доркина и др. // Третья украинская конференция по медицинской ботанике: Тез. докл. – Киев, 1992. – С. 16.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Nymphaeaceae-Naloragaceae. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.

УДК 615.453.64

**М.А. Буракова, О.Н. Ефимова, Н.В. Сыровежко, Е.Г. Шеховцова,  
В.Ц. Болотова, Е.М. Пучкова, Е.Л. Авенирова**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Разработка биологически активной добавки к пище для нормализации углеводного обмена

Неблагоприятные условия окружающей среды, психоэмоциональные перегрузки, гиподинамия, нерациональное и неполноценное питание приводят к увеличению частоты различных заболеваний. К сожалению, в последние годы особенно остро стоит проблема неуклонного роста заболеваемости сахарным диабетом. Среди эндокринных заболеваний сахарный диабет занимает одно из ведущих мест. И несмотря на то, что фитотерапия для профилактики и лечения сахарного диабета развита достаточно хорошо, поиск новых фитопрепаратов и биологически активных добавок к пище не теряет своей актуальности.

Целью наших исследований явилась разработка технологии и изучение фармакологической активности биологически активной добавки к пище (БАД к пище) для нормализации углеводного обмена.

Объектом исследований явился сбор, состоящий из галегии лекарственной травы, черники побегов, крапивы листьев, чая китайского (зелёного) листьев в соотношении 2:2:1:1. Растения включены в состав сбора на основании известного из литературных источников спектра их фармакологического действия и подобраны так, чтобы усилить и дополнить специфическое действие друг друга [1].

Таблица 1 – Результаты определения числовых показателей сбора растительного сырья, %

Наименование показателя	Числовые показатели
Влажность	6,04±0,07
Зола общая	8,09±0,03
Зола, нерастворимая в 10% растворе соляной кислоты	0,52±0,01
Экстрактивные вещества, извлекаемые водой	31,39±0,60
Экстрактивные вещества, извлекаемые 40% спиртом этиловым	27,88±0,40
Экстрактивные вещества, извлекаемые 70% спиртом этиловым	26,83±0,30
Минеральная примесь	0,5±0,01
Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм	4,2±0,02

Для определения оптимальных условий проведения процесса экстрагирования растительного сырья использовали метод планирования эксперимента по Боксу-Уилсону [2]. В предварительных опытах было выявлено 5 основных факторов, в наибольшей степени влияющих на процесс экстрагирования сырья водой методом мацерации с перемешиванием: температура проведения процесса – 50, 100°C ( $X_1$ ); соотношение фаз (сырьё – экстрагент) – 1:10, 1:16 ( $X_2$ ); время настаивания – 1, 2 ч ( $X_3$ ); время проведения процесса – 2, 4 ч ( $X_4$ ); степень

измельчения сырья – 1, 5 мм ( $X_5$ ). В качестве параметра оптимизации ( $Y$ ) приняли суммарный выход экстрактивных веществ.

На основании проведённых экспериментов рассчитали коэффициенты уравнения регрессии и провели статистический анализ.

При оптимизации процесса экстрагирования растительного сырья получено следующее уравнение регрессии:  $Y = 1,41 - 0,0038 X_1 - 0,32 X_2 + 0,57 X_3 + 0,03 X_4 + 0,023 X_5$

Интерпретация уравнения в соответствии с величинами коэффициентов и знаков перед ними показывает, что суммарный выход экстрактивных веществ увеличивается при уменьшении соотношения фаз «сырьё – экстрагент», увеличении времени настаивания и времени проведения процесса, степени измельчения сырья. Для увеличения выхода экстрактивных веществ в условиях адекватности провели крутое восхождение. В качестве базового фактора приняли  $X_3$  – время настаивания.

В результате проведённых исследований установлен рациональный режим экстрагирования растительного сырья: температура проведения процесса – 50°C; соотношение фаз «сырьё – экстрагент» – 1:16; время настаивания – 2,5 часа; время проведения процесса мацерации с перемешиванием – 4 часа; степень измельчения сырья – 3 мм. Полученное водное извлечение затем было использовано для получения сухого экстракта.

При изучении физико-химических и технологических свойств полученного экстракта было установлено, что субстанция является гигроскопичным порошком (потеря в массе при высушивании – 6,6±0,18%), имеет небольшую сыпучую массу – 310±5 кг/м<sup>3</sup>; сыпучестью и прессуемостью не обладает. Результаты анализа свойств порошка указывают на необходимость выбора вспомогательных веществ и проведения процесса грануляции.

В качестве наполнителя выбран сахар молочный – Granulac 70 (фирма «Мегле», Германия), так как он имеет хорошую сыпучесть, его фракционный состав достаточно близок к фракционному составу сухого экстракта.

В качестве связующего вещества использовали 10% раствор сахара молочного. Гранулы получали методом влажной грануляции продавливанием. Технологические свойства гранулята при соотношении смеси сухой экстракт – сахар молочный (1:1,5) представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Результаты изучения технологических свойств гранулята при соотношении «сухой экстракт – молочный сахар» 1:1,5**

Фракционный состав, %				Насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>	Сыпучесть, г/с	Распадаемость, мин
2,0-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,1 мм	<0,1 мм			
77,0±5,1	18±3,8	2,3±0,8	2,7±0,1	542±6,8	9,2±0,8	5±0,3

Фармакологические исследования БАД к пище включали: изучение острой токсичности и специфической активности – гипогликемический эффект.

В ходе проведения исследований по изучению острой токсичности (метод Миллера-Тейнтера) установлено, что гранулированный чай относится к нетоксичным веществам (IV группа), так как при пероральном введении средняя токсическая доза составила 11 г/кг массы тела крысы-самца.

Исследование гипогликемической активности проводили на модели эпинефринового сахарного диабета. Эксперимент был поставлен на 40 крысах-самцах массой тела 200-250 г. Препаратом сравнения служил сбор «Арфазетин», контрольная группа животных получала воду очищенную. Исследуемый гранулированный чай вводили в дозе 1/100 ЛД<sub>50</sub>, однократно и при курсовом введении (7 дней). Все препараты вводились перорально однократно в сутки. После разделения животных на группы за 30 минут до начала эксперимента всем животным подкожно вводили эпинефрин гидрохлорид в дозе 1 мг/ кг массы тела.

Оценку гипогликемической активности проводили по содержанию уровня глюкозы в крови крыс-самцов. Для этого из десны крысы-самца забирали по 3 мл крови каждые 30 минут в течение 3 часов. Исходный уровень глюкозы у животных всех групп составил 4,5 ммоль/л. Установлено, что приём гранулированного чая способствовал снижению глюкозы в крови во всех временных точках на 15,5%. Гипогликемическое действие на уровне препарата сравнения наблюдалось у животных, которые получали гранулы в течение 7 дней, что указывает на целесообразность назначения данной БАД к пище для профилактики гипергликемии.

Таким образом, на основании проведённых исследований разработана технология БАД к пище в виде гранулированного чая, доказана её фармакологическая эффективность.

#### Библиографический список

1. Лесиовская, Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии: Учебное пособие. - 2-е изд. / Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 592 с.
2. Адлер, Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Адлер Ю.П., Маркова Н.В., Грановский Ю.В. - М.: Наука, 1976. - 276 с.

УДК 615.2/3:547.022:541

В.В. Верещагина, Л.В. Погребняк, Е.В. Юшко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Выбор оптимального растворителя для экстракции активных веществ коры березы

Разработка солнцезащитных композиций из отечественного сырья является актуальной задачей. Ранее из коры березы были получены суммарные тритерпеноидные экстракты и выделены отдельные мажорные компоненты. Однако для солнцезащитных композиций требуется наличие не только механических защитных факторов (такowymi являются пентациклические терпены), но и противовоспалительных и радиозащитных компонентов (низшие терпены и флавоноиды). Экономическая целесообразность требует, чтобы процесс выделения был моностадийным и, по возможности, исчерпывающим.

Подбор растворителя для извлечения действующих веществ из растительного сырья относится к одной из самых экономически важных и, вместе с тем, ресурсоёмких задач. Эмпирический подход не может обеспечить её эффективное решение, так как перебор даже минимального числа экстрагентов или их смесей влечёт за собой значительные финансовые и временные затраты.

Известно, что полярные вещества экстрагируются полярными растворителями. Меняя полярность экстрагента, можно программировать спектр извлекаемых веществ, а, применяя несколько растворителей различной полярности (или смесь последних), можно достичь сбалансированного извлечения необходимых веществ. При этом можно получить экстракты иного типа действия. Так, например, спиртовой экстракт шалфея лекарственного проявляет противовоспалительное и бактерицидное действие, а водные извлечения обладают гипогликемической активностью.

Использование современных вычислительных ресурсов позволяет решать подобные задачи *a priori*. В настоящем исследовании предпринята попытка теоретического выбора эффективных агентов для извлечения суммы действующих веществ коры березы. Работа состояла из двух этапов:

1. Сбор справочных и расчёт теоретических констант молекул экстрагентов и объектов извлечения;
2. Разработка метода количественной оценки меры соответствия (сродства) молекул растворителя и извлекаемых веществ друг к другу (экспериментальный этап исследования).

В табл. 1 показаны названия и базовые характеристики исследуемых экстрагентов – дипольный момент, характеризующий полярность данной конформации молекулы и диэлектрическая константа, описывающая экранирующий эффект молекул растворителя. В табл. 2 представлены расчётные дескрипторы основных действующих веществ (составляющих более 90% экстрактивной массы) коры березы – дипольный момент, энергия гидратации (относительная интенсивность взаимодействия вещества с водой) и коэффициент распределения данного вещества в системе «октанол – вода» ( $\log P$ ). Последний характеризует как пермеабильную способность, так и относительную растворимость лекарственного препарата или биологически активного соединения в различных средах.

Таблица 1 – Список растворителей-экстрагентов

Растворитель	Дипольный момент	Диэлектрическая константа
Ацетон	2,88	20,70
Ацетонитрил	3,92	36,60
Бензол	0	2,28
н-Бутанол	1,66	17,80
Вода	1,85	80,00
Гексан	0	2,02
Диметилсульф.	3,96	47,20
Диметилформ.	3,82	38,30
Дихлорметан	1,60	9,08
Диэтиловый эф.	1,15	4,34
Метанол	1,70	33,00
Пропанол	1,68	20,10
Тетрагидрофуран	1,63	7,52
Уксусная кислота	1,74	6,15
Хлороформ	1,40	2,24
Этанол	1,69	24,30
Этилацетат	1,78	6,02

Таблица 2 – Список основных БАВ коры берёзы

Вещество	Дипольный момент	Энергия гидратации	Коэфф. распред.
Аллобетулин	2,77	-1,55	6,31
Амирин	1,40	1,02	8,09
Бергамотен ( $\alpha$ -транс)	0,22	3,34	4,27
Бетулафолиентриол	3,34	-4,18	4,88
Бетулин	0,63	-3,98	7,03
Бетулина кофеат	3,39	-15,24	6,66
Бетулиновая к-та	2,01	-2,45	7,26
Гиперозид	5,29	-47,82	-1,18
Кариофелен	0,34	2,57	4,75
Лупеол	1,76	-0,05	8,03
Лупенон	3,07	2,66	8,86
Олеаноловая к-та	2,38	-3,60	7,32
Урсоловая к-та	2,26	-3,47	6,78
Эритродиол	2,07	-1,22	7,08

Для определения оптимального агента (или смеси агентов) для совместного извлечения модельной группы веществ нами был применен многомерный статистический метод исследования – кластерный анализ в варианте «k-means» («ка-средних»). Применительно к конкретной задаче принцип метода заключался во взаимогруппировке одинаковых дескрипторов молекул экстрагентов и извлекаемых веществ по принципу максимальной близости в евклидовом пространстве. Затем производилось разделение групп данных и подбор оптимальных пар «вещество – экстрагент». Далее происходило логическое суммирование результатов в виде одной конкретной композиции растворителей.

Получению дескрипторов предшествовал расчёт энергии сольватации извлекаемых веществ каждым растворителем в отдельности. При этом среда растворителя имитировалась моделью поляризуемого континуума, в которой варьируемыми параметрами являются диэлектрическая константа данного растворителя и эффективный радиус его молекулы.

Итогом работы является разработка оптимальной комбинации растворителей для экстракции суммы действующих веществ коры берёзы. Таковой является смесь *n*-бутилового спирта, хлороформа и воды в объёмном соотношении (62:36:2). Следует отметить, что композиция экстрагентов может быть приведена в точное соответствие с качественным и количественным составом извлекаемого суммарного препарата (если таковой известен). Аналогичным образом возможен подбор экстрагирующей смеси для любого сырья. Конкретный состав смеси может варьировать в зависимости от содержания отдельных компонентов, обусловленного, например, внутривидовыми отличиями.

#### Библиографический список

1. Obatake, O.M. The hydration energy as a key factor determining the stability of different molecular conformations / O.M. Obatake // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1987. - Vol. 84. - P. 3086-3097.
2. Viswanadhan, V.N. Parameters derived for calculation of Log P / V.N. Viswanadhan // J.Comp.Chem. - 1988. - Vol. 9. - P. 80-91.

УДК 615.454.122:532.712

**В.В. Верниковский, Э.Ф. Степанова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Исследование осмотической активности некоторых гидрофильных основ

Одной из наиболее важных характеристик, определяющих возможность использования той или иной мазевой основы в случае применения её на первой стадии раневого процесса, является осмотическая активность. Следует учитывать, что рана в первой фазе характеризуется наличием некротических масс, которые удаляются благодаря осмотическим свойствам мазевой основы. В данном случае основа часто выступает как активный компонент: оказывает дренирующее действие, очищая раневую поверхность, впитывает раневое отделяемое и может оказывать потенцирующее действие на лечебный эффект мази в целом [1].

В настоящее время в производстве ранеоочищающих мазей используется широкий спектр различных гидрофильных основ, представляющих собой сплавы и гели различных полимеров. Доступные публикации содержат, в основном, данные по исследованиям осмотической активности основ, многие из которых не только не

применяются для создания мазей данной направленности действия, но и вообще не используются в фармацевтической практике [2].

Целью работы было изучение осмотической активности некоторых гидрофильных основ, имеющих в настоящее время достаточно широкое распространение.

Для определения осмотической активности использовали метод диализа через полупроницаемую мембрану, предложенный [2], в модификации [3]. Для этого на целлофановую мембрану наносили 1,0 изучаемой основы, размазывая её тонким слоем. В диализаторную камеру наливали воду очищенную. Диализатор термостатировали в термостате ТС-80М-2 при 37°C. Взвешивание производили на весах лабораторных ВЛГЭ-150 через 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа. Количество поглощённой мазевыми основами воды очищенной определяли гравиметрически и выражали в процентах к первоначальной массе основы.

Составы исследуемых основ представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Составы изученных основ

Компонент основы	Основа 1	Основа 2	Основа 3	Основа 4	Основа 5
ПЭО 400	60,0	80,0		60,0	
ПЭО 1500	40,0				
ПЭО 4000		20,0			
Карбопол			2,0	2,0	
Натрия альгинат					8,0
Триэтаноламин			2,0	2,0	
Глицерин					15,0
Вода очищенная			До 100,0	До 100,0	До 100,0

Основы на базе сплавов полиэтиленоксида (ПЭО) традиционно используются в медицинской практике при заболеваниях, сопровождающихся обильной экссудацией и гноеобразованием. Гидрогели натрия альгината также хорошо зарекомендовали себя при терапии ран различной этиологии и поэтому широко применяются в различных лекарственных формах.

Относительно новыми основами являются основы, представляющие собой гели редкосшитых акриловых сополимеров (САКАП, карбопол, ареспол и др.) Согласно работе [3], осмотическую активность геля чистого акрилового сополимера можно существенно увеличить путём добавления так называемых осмотически активных компонентов (ОАК). В роли ОАК могут выступать глицерин, ПЭО 400 и некоторые другие вспомогательные вещества.

Результаты изучения осмотической активности представлены на рис. 1.

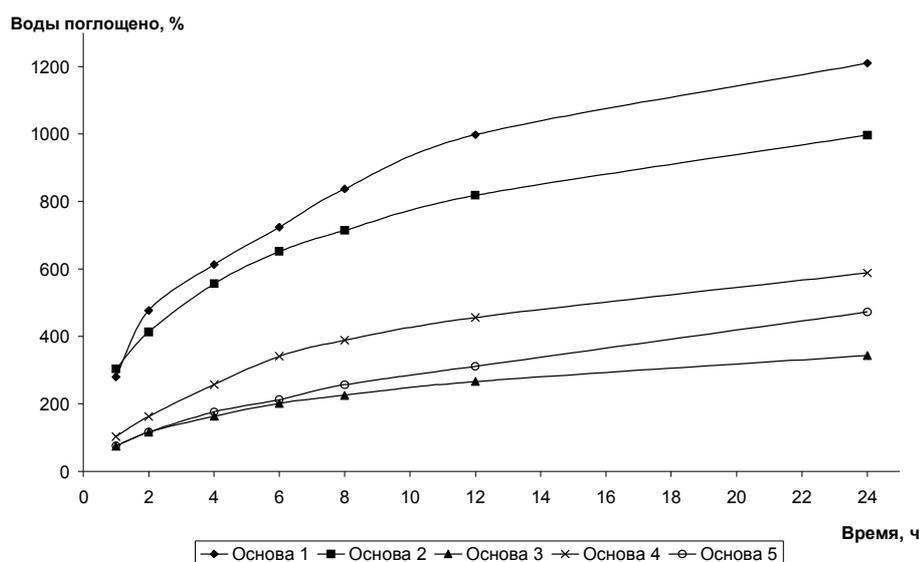


Рисунок 1 – Зависимость количества поглощённой основами воды очищенной от времени экспозиции (осмотическая активность)

Как видно из графика, все исследуемые основы обладают достаточно высокой осмотической активностью в течение оптимального с медицинской точки зрения интервала – 24 часа. Наибольшей осмотической активностью обладают основы 1 и 2, представляющие собой сплавы ПЭО с различной молекулярной массой. Эти основы могут быть использованы при тяжёлых гнойных процессах, характеризующихся обильной экссудацией, а основы 3, 4 и 5 – при гнойных ранах средней тяжести.

#### Библиографический список

1. Баиура, Г.С. Исследование в области применения основ и поверхностно-активных веществ в технологии производства готовых лекарственных форм: Дис. ... д-ра фармац. наук / Г.С. Баиура. – Харьков, 1971.
2. Гунько, В.Г. Изучение осмотической активности некоторых мазевых основ / В.Г. Гунько, А.А. Гунько, Н.М. Мусина // Хим.-фармац. журн. – 1982. – Т. 16, № 3. – С. 89-91.
3. Алексеев, К.В. Изучение осмотической активности гелей на основе редкосшитого акрилового сополимера / К.В. Алексеев, О.Л. Бондаренко // Фармация. – 1989. – Т. 38, № 1. – С. 22-25.

УДК 615.012.8:615.46:616-089.168.1-089.4

**В.М. Воробьева, Л.А. Крафт, В.Ю. Кассин, Г.В. Михайлова**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### Реализация принципов аппликационно-сорбционной терапии при разработке лекарственных форм на основе модифицированного производного целлюлозы

Принципы аппликационно-сорбционной терапии ран и ожогов включают дифференцированный подход в выборе перевязочного средства в зависимости от степени и глубины поражения, этапность процесса лечения в соответствии с фазами раневого процесса, активное адекватное дренирование раны с учётом степени экссудации, наличия гипоксии и других факторов, антимикробный, противовоспалительный, кровоостанавливающий, обезболивающий, антиоксидантный эффекты [5].

В НПО «Полимерсинтез» (г. Владимир) и ММА им. И.М. Сеченова разработан дренирующий сорбент регенкур, который по химической структуре является редкосшитой модифицированной Na-КМЦ со степенью замещения по карбоксиметильным группам 0,28-0,30 в кислой форме. Регенкур представляет собой стерильные гранулы полимера с размером частиц 0,2–1,0 мм, водопоглощающей способностью 14-24 г/г, содержанием растворимой фракции 10-30%, рН=5,0-7,0 [1]. Осмотические свойства полимера регенкур в сочетании с собственными антимикробным и антиоксидантным действиями, которые могут быть усилены за счёт введения природных и синтетических соединений, обеспечивают необходимые условия для получения лекарственных препаратов для лечения ран и ожогов с адекватным действием на каждой стадии раневого процесса.

Цель работы – разработка лекарственных форм сшитой модифицированной Na-КМЦ на основе принципов аппликационно-сорбционной терапии.

В первой фазе раневого процесса лечебная тактика направлена на отторжение погибших тканей, подавление инфекции и эвакуацию содержимого раны [5]. Для применения в фазе воспаления на ранах любой площади и глубины поражения на основе сорбента разработана медицинская повязка, содержащая слой сорбента. Технологическая задача равномерного распределения полимера в ячейках повязки решена в результате получения быстрорастворяющихся таблеток производного целлюлозы. Таблетки Na-КМЦ получены методом прямого прессования с добавлением вспомогательных связующих веществ поливинилпирролидона в количестве 1-5% или микрокристаллической целлюлозы в количестве 2-10%. Для получения медицинской повязки таблетки расположены на трёх слоях марли, сверху покрыты аналогичным материалом с последующим прошиванием ячеек двойным швом. Двойной шов обеспечивает возможность фрагментации повязки на отрезки различной конфигурации и площади в соответствии с размером раны с сохранением целостности секции без высыпания сорбента. Повязку, упакованную в пергамент, подвергали стерилизации при температуре  $159 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Экспериментальные данные по разработке технологии таблеток и повязки включены в заявки на патентование и защищены патентом на «Способ получения медицинской повязки» [3].

Следующий этап исследований – получение перевязочного средства с повышенной дренажной и некролитической способностью для аппликационно-сорбционной терапии гнойных ран с выраженной экссудацией в I фазе раневого процесса. Для достижения указанной цели таблетки модифицированной натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы располагали между слоями поликапроамидного трикотажного текстильного материала, содержащего иммобилизованный трипсин в количестве 1 мг на 1,0 носителя. Слои текстильного материала прошивали двойными поперечными и продольными швами таким образом, чтобы таблетки были заключены в прямоугольные ячейки 2×2 или 3×3 см. Исследования на лабораторных животных показали, что наличие в составе перевязочного средства иммобилизованного протеолитического фермента обеспечивает выраженное некролитическое и противовоспалительное действие, способствует безболезненному очищению гнойной раны в

короткие сроки. Результаты исследований по разработке перевязочного средства защищены патентом «Способ получения перевязочного материала» [4].

Анализ данных фармакологических исследований свидетельствует о том, что разработанные медицинские повязки, содержащие шитое производное Na-КМЦ в качестве дренирующего слоя, создают условия для быстрой ликвидации отёка и гиперемии мягких тканей, очищению ран от некротических тканей. Повязки удобны в применении на ранах как малой, так и большой площади и глубины, могут находиться на ране в течение 2-3 суток без потери функциональных свойств. Применение медицинских повязок с сорбентом регенкур на первой стадии развития раневого процесса способствует более быстрой эпителизации и сокращению раневого процесса с 26 до 18-20 суток. В связи с вышеизложенным, повязки с сорбентом являются эффективным средством аппликационно-сорбционной терапии ран II-III степени в первой фазе раневого процесса.

В фазу регенерации актуальным остаётся подавление раневой инфекции и присоединяется необходимость стимуляции роста грануляций. В III фазе развития патологического процесса реорганизация рубца и эпителизация раневой поверхности протекают активно в том случае, если рана влажная и закрыта средством, предотвращающим высыхание [5]. Для местной терапии ран в период II-III фазы, а также для лечения раневого процесса в условиях тканевой гипоксии разработаны гели регенкура с концентрацией полимера 10-20%, содержащие 2% диоксида или 1% хлоргексидина биглюконата, а также гели регенкура с гентамицином, хлоргексидином и диметилсульфоксидом в различных комбинациях. Выбор концентрации лекарственных веществ в составе геля проводили микробиологическим методом на *Staphylococcus aureus* 209 P. Антимикробную активность композиций оценивали методом диффузии в агар на 14 микроорганизмах, используя стандартные и клинические штаммы. Данные исследований показали высокий антибактериальный эффект гелей в отношении грампозитивных кокков и палочек. На грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Escherichia coli*, и дрожжеподобные грибы рода *Candida* разработанные составы композиций оказывали удовлетворительное противомикробное воздействие. Исследования на лабораторных животных показали, что экспериментальные составы обеспечивают адекватное дренирование, способствуют миграции и пролиферации клеток за счёт обеспечения влажного состояния раны, оказывают антимикробный эффект в результате оптимального осмотического воздействия геля и наличия лекарственных веществ, легко и безболезненно удаляются с раневой поверхности растворами антисептиков [1,2].

Таким образом, в результате проведённых исследований разработаны лекарственные формы на основе модифицированной натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с учётом принципов аппликационно-сорбционной терапии ран различной этиологии, как в фазу воспаления, так и на этапе регенерации и эпителизации раневой поверхности.

#### Библиографический список

1. Воробьева, В.М. Лекарственные формы для наружного применения на основе регенкура: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / В.М. Воробьева. – М., 1995. – 25 с.
2. Воробьева, В.М. Разработка составов гидрогелей регенкура с гентамицином, хлоргексидином, диметилсульфоксидом / В.М. Воробьева, Л.А. Крафт // Здоровоохранение Башкортостана. – 2002. – № 2. – С. 52-53.
3. Пат. № 2053794 РФ, МПК<sup>7</sup> C1 6 A 61 L 15/22 Способ получения медицинской повязки / Грачев С.В., Кассин В.Ю., Воробьева В.М. и др. (РФ). – № 93033753/14; Заявлено 30.06.1993; Опубликовано 10.02.1996. – 3 с.
4. Пат. № 2108077 РФ МПК<sup>7</sup> C1 6 A 61 F 13/00, A 61 L 15/22 Способ получения перевязочного материала / Грачев С.В., Кассин В.Ю., Воробьева В.М. и др. (РФ). – № 93033732/14; Заявлено 30.06.1993; Опубликовано 10.04.1998. – 4 с.
5. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.

УДК 615.1:661.12

Н.Б. Демина, М.Н. Чиркова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

#### Принципы выбора композиции ПАВ в растворах для очистки контактных линз

Контактная коррекция зрения является перспективным и быстро развивающимся в последние десятилетия направлением офтальмологии. В нашей стране примерно 1,2 млн. человек пользуется контактными линзами (КЛ) [1]. Однако контактная коррекция связана с возникновением различных побочных офтальмологических заболеваний. Неблагоприятные факторы, воздействующие на роговицу глаза пациентов при ношении КЛ подробно описаны в работах [2]. Проблема очистки и ухода за контактными линзами стала причиной исследований, посвящённых разработке специальных офтальмологических препаратов [3].

Целью исследования являлось обоснование состава и концентрации ПАВ в растворе для первичной очистки КЛ. Объектами исследования служили бензалкония хлорид, натрия додецилсульфат и гидроксипропилцеллюлоза.

Для выбора эффективной концентрации, обеспечивающей смачиваемость КЛ и десорбцию компонентов отложений, использовали стагмометрический метод определения поверхностного натяжения на границе водный раствор ПАВ – воздух. Полученные результаты для бензалкония хлорида приведены на рис. 1.

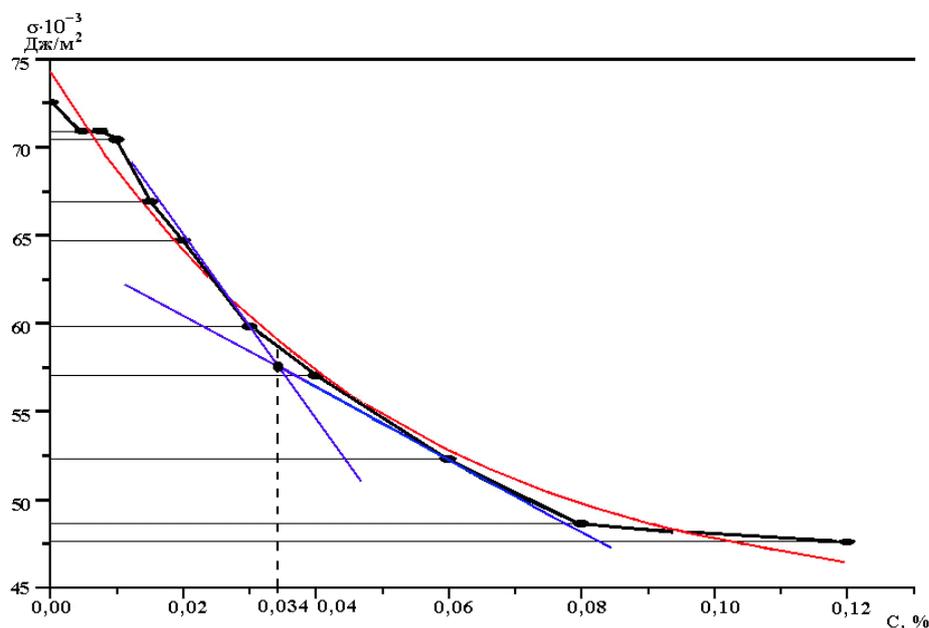


Рисунок 1 – Изотерма поверхностного натяжения (0,034% – ККМ раствора бензалкония хлорида)

Бензалкония хлорид представлял особый интерес в результате своего комплексного действия – как ПАВ и консервант. Полученные данные позволили установить ККМ для водного раствора бензалкония хлорида – 0,034%. Из [4] известно, что бензалкония хлорид используется в составе глазных лекарственных препаратов как консервант в концентрации 0,01%. Уже при этой концентрации он способен оказывать раздражающее действие. В связи с этим увеличение концентрации бензалкония хлорида до уровня ККМ с целью получения максимального моющего эффекта нежелательно, поскольку может вызвать раздражение роговицы и повлечь побочные эффекты.

Согласно [5], натрия додецилсульфат (NaДС) в концентрации 0,1% обладает высокой моющей способностью и антибактериальной активностью. Кроме того, для оптимизации показателей вязкости и текучести, а, следовательно, для улучшения эффективности действия за счёт увеличения времени обработки КЛ в состав раствора введена гидроксиэтилцеллюлоза. Поскольку гидроксиэтилцеллюлоза является слабым неионогенным поверхностно-активным веществом, она способна не только увеличить вязкость, но и повлиять на поверхностно-активные свойства раствора. Экспериментальное подтверждение представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние ГЭЦ на физико-химические свойства раствора

Показатель	Состав		
	Вода очищенная	NaДС 0,1% раствор	Раствор: NaДС – 0,1%, ГЭЦ – 0,4%
Краевой угол смачивания, °θ	105	75	55
Плотность (ρ), г/мл	0,9975	1,000	1,001
Время истечения (t <sub>оср</sub> ), с	12,60	12,39	48,71
Относительная вязкость, (η <sub>отн</sub> )	—	0,986	3,879

В присутствии ГЭЦ значительно уменьшается краевой угол смачивания (для 0,1% раствора NaДС – 75°, а для 0,1% раствора NaДС в комбинации с 0,4% гидроксиэтилцеллюлозой – 55°), что свидетельствует об усилении поверхностно-активных свойств композиции NaДС – ГЭЦ. Как ожидалось, резко возрастает вязкость (для 0,1% раствора NaДС – 0,986, а для 0,1% раствора NaДС в комбинации с 0,4% гидроксиэтилцеллюлозой – 3,879) и время истечения (для 0,1% раствора NaДС – 12,39 с, а для 0,1% раствора NaДС в комбинации с 0,4% гидроксиэтилцеллюлозой – 48,71 с).

Для принятия окончательного решения об эффективности композиции NaДС – ГЭЦ, определили суммарную ККМ. Рис. 2 иллюстрирует сдвиг ККМ концентрации натрия додецилсульфата в присутствии гидроксипропилцеллюлозы в сторону уменьшения.

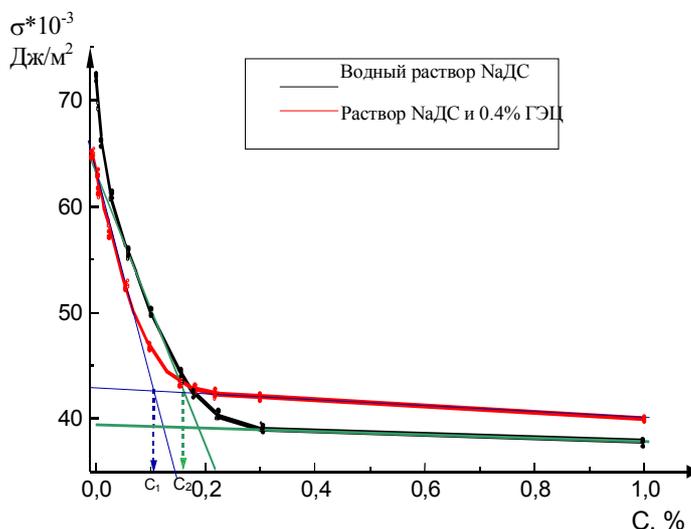


Рисунок 2 – Изотерма поверхностного натяжения (С<sub>1</sub> – ККМ раствора NaДС в присутствии ГЭЦ, С<sub>2</sub> – ККМ раствора NaДС)

Как видно из полученных результатов, ККМ раствора NaДС составляет 0,175%, а ККМ раствора композиции NaДС – ГЭЦ – 0,11%. Согласно данным литературы, додецилсульфат натрия имеет средний индекс раздражения глаз по шкале Драйза – 35, что позволяет его раздражающее действие оценить как умеренное. Введение ГЭЦ в раствор позволило снизить эффективную концентрацию NaДС на 37%, что может внести заметный вклад в снижение предполагаемого раздражающего действия.

Высокая поверхностная активность NaДС позволяет рекомендовать его для использования в составе средств для первичной очистки. При этом следует считать целесообразным использование NaДС в минимально возможной эффективной концентрации при обязательном условии правильного проведения второго этапа очистки.

#### Библиографический список

1. Киваев, А.А. Россия: контактная коррекция зрения на современном этапе / А.А. Киваев // Глаз. - 1998. - № 1. - С. 5-8.
2. Киваев, А.А. Осложнения и их предупреждение при применении мягких контактных линз / А.А. Киваев, Л.А. Лапина // Глаз. - 1998. - № 2. - С. 12-14.
3. Системы ухода за контактными линзами / Н.Б. Демина, М.Н. Чиркова, Л.А. Травина, А.В. Астахова // Хим.-фармац. журн. - 2001. - Том 35, № 2. - С. 51-56.
4. Иноземцева, Н.В. Глазные лекарственные формы нестероидного противовоспалительного средства ортофена: Дис. ... канд. фармац. наук / Н.В. Иноземцева. - М., 1998. - 146 с.
5. Бредис, В.Б. Разработка технологии офтальмологических препаратов с консервантами: Дис. ... канд. фармац. наук / В.Б. Бредис. - М., 1990. - 157 с.

УДК 661.123:615.322

**Ю.Т. Демченко, А.В. Белякова, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

#### **Двухфазная экстракция БАВ из лекарственного растительного сырья с использованием масел, твёрдых жиров и синтетических эмульгентов**

В современной фитотерапии и фитокосметике широко применяются извлечения, содержащие БАВ липофильной природы, которые получают путём прямой обработки лекарственного растительного сырья (ЛРС) растительными и минеральными маслами, животными жирами и их отдельными фракциями [2,5].

Наиболее часто для получения липофильных экстрактов используют жидкие растительные масла. Благодаря наличию в составе полиненасыщенных жирных кислот и минорных компонентов (стерины, лигнаны, терпены, жирорастворимые витамины) они проявляют выраженную биологическую активность. Однако в некоторых случаях использование жидких растительных масел или экстрактов на их основе в составах лекарственных и косметических средств является нежелательным. Например, введение масляных экстрактов в количествах, обеспечивающих необходимый терапевтический эффект, ухудшает структурно-механические свойства суппозиторной массы; использование только растительных масел в качестве липофильной составляющей косметического крема не всегда может обеспечить требуемые органолептические свойства (лёгкость распределения и скорость впитывания при нанесении на кожу, консистенция, жирность) и реологические характеристики продукта.

В связи с этим возникает необходимость дифференцированного подхода к выбору экстрагентов для получения липофильных экстрактов и исследования возможности использования для этой цели компонентов основ косметических средств и мягких лекарственных форм, синтетических масел, липофильных эмульгентов и суппозиторных основ.

Большинство масляных экстрагентов характеризуется низкой полярностью, плохой проникающей способностью и низкими коэффициентами диффузии БАВ. Низкая интенсивность массообменных процессов в системе «ЛРС – масло» определяет необходимость их интенсификации [2,5]. Одним из способов повышения выхода липофильных БАВ в технологии масляных экстрактов является применение двухфазных систем экстрагентов (ДСЭ). Его особенность заключается в повышении эффективности экстрагирования за счёт способности полярной фазы ДСЭ влиять на процессы десорбции и молекулярной диффузии липофильных БАВ, в то время как большинство физико-механических способов интенсификации воздействуют, в основном, на конвективный массоперенос. При этом увеличивается выход липофильных БАВ в масло, возрастает скорость процесса и расширяется спектр извлекаемых соединений [4].

Целью данной работы явилось сравнительное изучение экстрактивной способности различных растительных и вазелинового масел, синтетических эфиров высших жирных кислот (ВЖК) и твёрдых жиров природного и синтетического происхождения в отношении липофильных БАВ (суммы хлорофиллов (СХ) и суммы каротиноидов (СК)), а также оценка эффективности экстрагирования БАВ указанными извлекателями в составе ДСЭ.

В работе использовали следующие виды ЛРС: зверобоя траву, крапивы листья, а также смеси: «зверобоя трава – ромашки цветки – ноготков цветки» («ЗРК») и «шиповника плоды – рябины плоды» («РШ»). Компоненты смесей были взяты в равных количествах.

Процесс экстрагирования проводили методом мацерации при  $t=75\pm 3^\circ\text{C}$  в течение 1,5-2 часов. Использовали 10-кратное количество липофильного экстрагента по отношению к сырью. При двухфазной экстракции соотношение сырьё – полярная фаза – неполярная фаза составляло 1:10:10.

В качестве полярной фазы ДСЭ использовали водные растворы спирта этилового и пропиленгликоля.

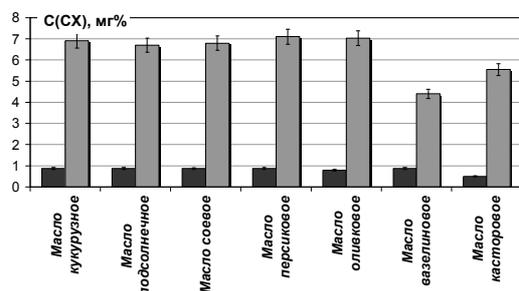
Количественное содержание БАВ в полученных липофильных вытяжках (суммы хлорофиллов в пересчёте на феофитин *a* и суммы каротиноидов в пересчёте на  $\beta$ -каротин) определяли спектрофотометрически [1,3]. Качественный состав извлечений изучали методами тонкослойной хроматографии и спектроскопии в видимой области спектра [3].

#### ***Изучение экстрактивной способности жидких растительных и минеральных масел***

Для сравнительного изучения эффективности извлечения липофильных БАВ были выбраны масла, имеющие различную химическую природу:

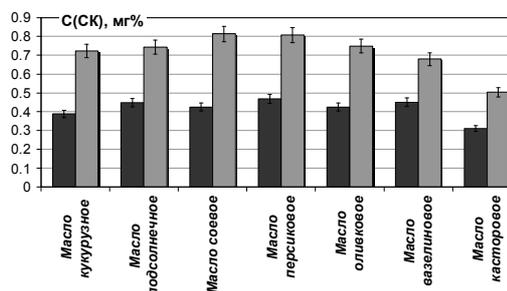
- жидкие растительные масла (кукурузное, подсолнечное, соевое, оливковое, персиковое), состоящие, в основном, из триглицеридов насыщенных и ненасыщенных ВЖК;
- касторовое масло, 90% жирнокислотного состава которого приходится на рицинолевуую кислоту (гидроксикислота);
- вазелиновое масло, представляющее собой смесь жидких предельных углеводородов ( $C_7-C_{17}$ ).

Установлено, что все исследованные масла при непосредственном экстрагировании ЛРС проявляют достаточно низкую извлекающую способность. При двухфазной экстракции выход липофильных соединений в масло во всех случаях увеличивается в 1,5-2 раза для каротиноидов и в 5-11 раз для суммы хлорофиллов (рис. 1). Увеличение выхода липофильных БАВ объясняется присутствием полярной фазы, которая обеспечивает процессы сольватации растительного материала и десорбции БАВ [4].



■ – липофильный экстрагент; ■ – ДСЭ

**Рисунок 1 – Эффективность извлечения суммы хлорофиллов (СХ) из смеси «ЗРК» различными липофильными экстрагентами (полярная фаза ДСЭ – 70% раствор спирта этилового)**

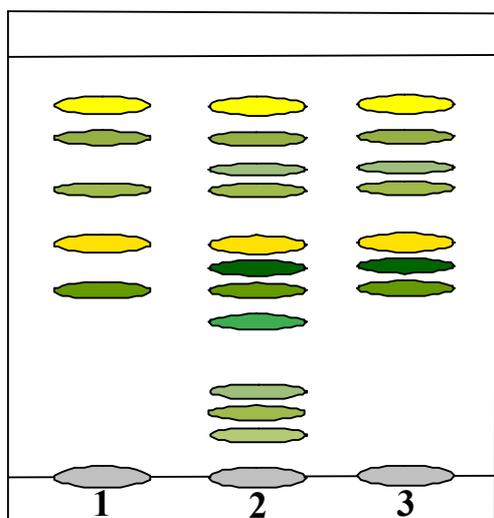


**Рисунок 2 – Эффективность извлечения суммы каротиноидов (СК) из смеси «РШ» различными липофильными экстрагентами (полярная фаза ДСЭ – 70% раствор спирта этилового)**

Установлено, что при экстракции сырья только жидкими растительными и вазелиновым маслами количества СК и СХ, извлекаемые из ЛРС, практически одинаковы и значительно превышают количество БАВ, извлекаемое касторовым маслом.

При двухфазной экстракции жидкие растительные масла также близки друг другу по экстрактивной способности в отношении СХ и СК. Меньшей экстрактивной способностью по отношению к СХ обладает касторовое масло, а на последнем месте в ряду экстрагентов стоит вазелиновое масло. Наименьший выход СК достигается при экстрагировании касторовым маслом. По-видимому, в силу своей относительно высокой полярности, оно лучше растворяет хлорофиллы, чем вещества каротиновой природы.

Значительное различие эффективности извлечения СХ растительными и вазелиновым маслами при двухфазной экстракции можно объяснить следующим образом. Установлено, что при экстракции только маслом из растительного сырья извлекаются наименее полярные производные хлорофилла, которые, по-видимому, обладают достаточно высокой растворимостью в вазелиновом масле. При двухфазной экстракции в неполярную фазу переходят также и более полярные хлорофиллы, которые растворяются в растительных маслах и не растворяются в вазелиновом масле. Это подтверждается данными качественного анализа (рис. 3). На хроматограмме экстракта с использованием вазелинового масла отсутствует нижняя группа пятен, соответствующих более полярным производным хлорофилла.



**Рисунок 3 – ТС-Хроматограмма масляных извлечений, из смеси «ЗРК», полученных: 1 – экстрагированием только кукурузным маслом; 2 – экстрагированием ДСЭ, неполярная фаза – кукурузное масло; 3 - экстрагированием ДСЭ, неполярная фаза – вазелиновое масло. (Пластины Silufol, система растворителей: петролейный эфир – ацетон 7:3, детекция в видимом и УФ ( $\lambda = 366$  нм) свете)**

Большее количество каротиноидов, переходящих в вытяжку при использовании жидких растительных масел по сравнению с вазелиновым маслом, вероятно, также связано с расширением качественного состава извлекаемых соединений при двухфазной экстракции.

Низкая экстрактивная способность касторового масла в целом, по всей видимости, обусловлена высокой вязкостью этого экстрагента и, как следствие, его низкой проникающей способностью, замедленной диффузией БАВ из ламинарного подслоя в объём экстрагента.

Результаты качественного анализа полученных вытяжек методом ТСХ показали, что экстракты на основе жидких растительных масел идентичны по составу хлорофиллов и каротиноидов. В составе экстракта на основе касторового масла обнаружены относительно полярные конденсированные антраценпроизводные, придающие масляному извлечению ярко-малиновую окраску.

Таким образом, изучение влияния природы масел на их экстрактивную способность показало, что триглицериды насыщенных и ненасыщенных ВЖК, триглицериды гидроксикислот и предельные углеводороды значительно различаются по количеству и спектру извлекаемых липофильных БАВ. При этом влияния соотношения насыщенных и ненасыщенных ВЖК растительных масел на их экстрагирующую способность выявлено не было.

#### Изучение экстрактивной способности синтетических эмолентов

В качестве объектов исследования были выбраны синтетические эфиры ВЖК, а также некоторые другие эмоленты, часто применяемые в составах косметических средств и характеризующиеся различной полярностью, вязкостью и растекаемостью. Введение этих соединений в состав косметических средств позволяет создавать продукты с заданными органолептическими и реологическими характеристиками.

Установлено, что все изученные синтетические эмоленты обладают лучшей экстрагирующей способностью по сравнению с маслом соевым (рис. 4). Вероятно, это связано с меньшей вязкостью синтетических эмолентов, что в сочетании с небольшим размером молекулы обеспечивает лёгкость проникновения этих экстрагентов в сырьё. Кроме того, в силу низкой вязкости синтетических эфиров, коэффициенты диффузии БАВ в них значительно выше.

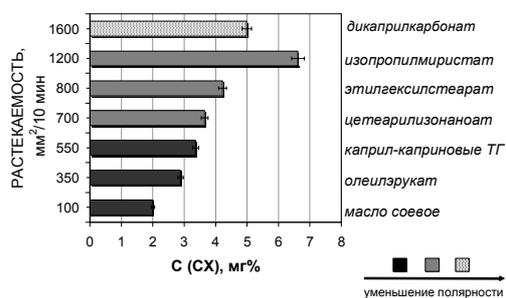


Рисунок 4 – Эффективность извлечения СХ из листьев крапивы различными липофильными эмолентами

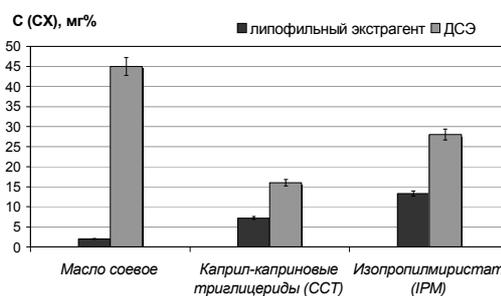


Рисунок 5 – Эффективность извлечения суммы хлорофиллов (СХ) из листьев крапивы различными липофильными эмолентами в составе ДСЭ (полярная фаза ДСЭ – 60% раствор спирта этилового)

Выявлено наличие корреляции между растекаемостью эмолентов и их экстрагирующей способностью. Отмечено, что наилучшими экстрагентами липофильных БАВ являются эмоленты с высоким значением растекаемости. Так, при равных условиях, содержание СХ в ИРМ-вытяжке почти в 4 раза выше, чем в масляной. Дикаприлкарбонат, несмотря на высокое значение растекаемости, обладает меньшей экстрагирующей способностью по отношению к СХ, чем ИРМ. Вероятно, из-за низкой полярности этого экстрагента, его сродство к растительному материалу и растворяющая способность ниже, чем у более полярных эмолентов.

Показано, что качественный состав вытяжек из листьев крапивы, полученных экстракцией маслом соевым и различными синтетическими эмолентами, практически идентичен.

Установлено, что при экстракции листьев крапивы ДСЭ выход СХ в неполярную фазу увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с экстракцией только синтетическими эмолентами (рис. 5). Причём содержание СХ в масляной вытяжке выше, чем в ИРМ- и ССТ-вытяжках, что, вероятно, связано с различной растворимостью этих БАВ в соевом масле и синтетических эфирах ВЖК.

### Изучение экстрактивной способности липофильных компонентов суппозиторных основ

Нами были исследованы следующие природные и полусинтетические суппозиторные основы и компоненты основ: Witepsol H15, Witepsol W35, твёрдый жир типа А (жир нелауринового типа, производитель – фирма Lodens Croklaan, Голландия), твёрдый жир лауринового типа С-Cream 3438 (на основе гидрогенизированных пальмоядрового и кокосового масел), какао масло и парафин.

Полученные результаты (рис. 6) свидетельствуют о том, что по способности извлекать липофильные соединения (СХ) из ЛРС все исследованные жиры в количественном отношении не уступают растительным маслам и значительно превосходят вазелиновое масло. По содержанию липофильных производных хлорофилла и каротиноидов масляные и жировые извлечения идентичны.

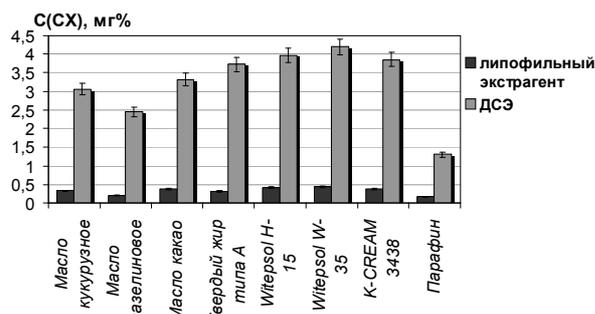


Рисунок 6 – Эффективность извлечения суммы хлорофиллов (СХ) из травы зверобоя различными компонентами суппозиторных основ (полярная фаза ДСЭ – 80% раствор пропиленгликоля)

Наиболее высокие выходы достигаются при использовании основ Witepsol, что можно объяснить наличием в их составе моноглицеридов высших жирных кислот. Моноглицериды являются эмульгаторами 2-го рода, уменьшают поверхностное натяжение на границе раздела фаз жидкость – твёрдое и жидкость – жидкость и улучшают смачивание растительного материала жировым экстрагентом, что приводит к увеличению выхода липофильных соединений в жировую фазу. Наименьшей экстрагирующей способностью обладает парафин, который представляет собой смесь предельных углеводородов, характеризуется низкой растворяющей способностью и имеет минимальное сродство к растительным тканям.

При использовании твердых жиров в составе ДСЭ выход суммы хлорофиллов в неполярную фазу увеличивается в 7-8 раз. Кроме того, в жировых извлечениях, полученных методом двухфазной экстракции, обнаружены БАВ, не извлекаемые при экстрагировании травы зверобоя только жиром.

### Выводы

1. Дана сравнительная характеристика использования растительных и вазелинового масел, синтетических эфиров высших жирных и угольной кислот, природных и синтетических твёрдых жиров в качестве экстрагентов липофильных БАВ из ЛРС.
2. Установлено, что эфиры ВЖК и твёрдые жиры по количеству извлекаемых липофильных БАВ превосходят традиционно используемые растительные масла, при этом по качественному составу БАВ извлечения практически идентичны.
3. Установлено, что при двухфазной экстракции с использованием неполярных экстрагентов различной химической природы (жидких и твёрдых триацилглицеридов природного и полусинтетического происхождения, эфиров ВЖК, углеводов, композиций моно-, ди- и триглицеридов) увеличивается выход и расширяется спектр извлекаемых липофильных БАВ.

### Библиографический список

1. Ветров, П.П. Определение содержания липофильных веществ и суммы каротиноидов в растительном сырье / П.П. Ветров, С.В. Гарная, Л.Г. Долганенко // Хим.-фармац. журнал. - 1989. - № 3. - С. 320.
2. Гусакова, С.Д. Липофильные экстракты в фитотерапии и фитокосметике: получение и биологические свойства / С.Д. Гусакова, Ш.Ш. Сагдуллаев, З.А. Хушбактова // Химия природных соединений. - 1998. - № 4. - С. 437-448.
3. Изучение особенностей экстрагирования липофильных веществ из растительного сырья двухфазной системой экстрагентов и органическими растворителями / С.А. Иванова, Ю.Т. Демченко, И.Е. Каухова, В.А. Вайништейн // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VI Междунар. съезда. – СПб., 2002. – С. 69-72.
4. О роли полярной фазы в процессе экстракции лекарственного растительного сырья двухфазными системами экстрагентов / И.Е. Каухова, Ю.Т. Демченко, В.А. Вайништейн и др. // Выпускник фармацевтического вуза (факультета) в прошлом, настоящем и будущем: Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию академии. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2004. - С. 217-221.
5. Шиков, А.Н. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства / Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2004. – 264 с.

УДК 615.453

А.Г. Дитковская, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, И.А. Зимица

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

ООО «АНКИТА-ФАРМ», г. Москва

### Подбор вспомогательных веществ для получения таблетированной лекарственной формы триметазида методом прямого прессования

По данным ВОЗ в последние годы во всем мире наблюдается рост числа заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех возрастных группах населения. Россия находится на втором месте в мире по уровню сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ 16,2 млн. человек болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. Изыскание и разработка препаратов, используемых в качестве самостоятельной и вспомогательной терапии для лечения заболеваний этой группы является актуальной задачей современной фармакологии.

Одним из эффективных лекарственных препаратов, который обладает цитопротективными свойствами, нормализует метаболизм миокарда, уменьшает внутриклеточный ацидоз, сохраняет образование энергии и способствует ускорению восстановления энергетического метаболизма миокарда является триметазида дигидрохлорид (ТЗ).

ТЗ – миокардиальный цитопротектор с антиишемическими свойствами, эффект которых проявляется вне зависимости от каких-либо гемодинамических изменений. ТЗ, оптимизируя энергетический метаболизм миокарда, поддерживает эффективную работу сердца во время ишемии и реперфузии, таким образом уменьшая развитие ишемической контрактуры и сохраняя жизнеспособность миокарда.

На отечественном фармацевтическом рынке ТЗ представлен импортным препаратом «Предуктал», который производится фирмой «Сервье» Франция и является недоступным для многих групп населения.

Целью исследования стала разработка и стандартизация отечественной таблетированной лекарственной формы триметазида 20 мг.

Большое значение при подборе вспомогательных веществ имеют физико-химические и технологические свойства субстанции. Изучены технологические свойства субстанции триметазида, такие как сыпучесть, насыпная масса, форма и размер частиц, прессуемость, пористость, растворимость и другие. Триметазидин по внешнему виду представляет собой белый кристаллический порошок, он является практически не сыпучим, угол естественного откоса составляет  $53,7 \pm 1,43$  град., насыпная масса –  $0,262 \pm 0,019$  г/см<sup>3</sup>, прессуемость –  $94,73 \pm 15,32$  Н, влагосодержание – 1%.

Проведена работа по подбору вспомогательных веществ, разработке оптимальной рецептуры таблеток, исходя из физико-химических свойств используемых вспомогательных веществ и субстанции лекарственного препарата.

Для получения ядер таблеток использовались различные вспомогательные вещества: лудипрес, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза в различных соотношениях. Приготовлены смеси для таблетирования с различным содержанием в них триметазида (1, 2,5, 10, 20%). Изучены их технологические характеристики.

Исследовались сыпучесть и плотность массы для прессования. Результаты исследования показали, что сыпучесть массы для прессования уменьшается с увеличением в ней количества лекарственного вещества.

Контролировалась равномерность смешения. Параметром, контролирующим равномерность смешения, является показатель однородности дозирования. Определение однородности дозирования проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154 методом ВЭЖХ.

Ядра по внешнему виду белого цвета, с гладкой блестящей поверхностью. Полученные ядра таблеток исследовались по показателям: масса ядра, прочность на излом (она составила от 4,5 до 6,0 кг), распадаемость (она уменьшается при увеличении процентного содержания лекарственного вещества), истираемость, однородность дозирования, количественное содержание лекарственного вещества.

Таким образом, полученные ядра соответствуют требованиям, по которым они должны быть покрыты плёночной оболочкой.

На следующем этапе работы для сохранения фармакологического эффекта лекарственного вещества, предохранения ТЗ от воздействия факторов внешней среды и придания товарного вида, полученные ядра таблеток покрывали плёночным покрытием.

Подлинность таблеток и количественное определение проводили методом ВЭЖХ с использованием раствора СО триметазида дигидрохлорида.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Метод отработан на модельных смесях. Относительная ошибка не превышает 2,5%. Количество допустимых примесей в полученных таблетках не превышало нормы. Распадаемость полученных таблеток изучалась и соответствовала требованиям ГФ XI.

Изучена стабильность таблеток при хранении методом ускоренного старения. Установлен срок годности – 2 года.

На основании проведённых исследований установлены нормы качества таблеток триметазида, которые включены в проект ФСП на таблетки триметазида.

В результате проведённых исследований нами подобран оптимальный состав таблеток противоишемического препарата триметазида и разработаны методики стандартизации и контроля качества разработанной лекарственной формы.

#### Библиографический список

1. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в РФ» (Международные исследования АТР) / Р.Г. Оганов, В.К. Липахин, С.Б. Фитилев и др. // Кардиология. – 2003. - № 5. – С. 9-15.
2. Вышковский, Г.Л. Регистр лекарственных средств в России / Г.Л. Вышковский. – М.: ООО «РЛС-2002», 2002. – Вып. 9. – 856 с.
3. Вальтер, М.В. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.В. Вальтер. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
4. Фолькер, Бюлер. Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности. – 6-е. изд. / Фолькер Бюлер. – 2001.
5. Промышленная технология лекарств / Чуешов В.И., Чернов Н.Е., Хохлова и др. - М, 1999. - С. 355-358.

УДК 615.31:546.41-383].012.074

А.А. Забозлаев, Э.Т. Оганесян, В.И. Погорелов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка методики получения кальция сукцината

Кальция сукцинат (КС) является перспективным биологически активным веществом. Известен способ получения КС, основанный на взаимодействии кальция карбоната или кальция гидроксида с кислотой янтарной (КЯ) в водной среде при 70-100°C в течение 3-6 часов при мольном соотношении реагентов 1:2-5 соответственно. Целевой продукт получают путём выпаривания раствора при 100°C [1]. Данный способ получения КС характеризуется значительными энергетическими и временными затратами, что не способствует снижению себестоимости готовой продукции.

Цель работы – разработка более совершенного способа получения КС, исключающего перечисленные выше недостатки. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: осуществить выбор реагентов; разработать технологическую схему получения на основании оптимальных условий проведения реакции; изучить состав готового продукта и разработать методику его анализа.

В качестве источника ионов кальция был выбран кальция хлорид. Однако прямым взаимодействием растворов КЯ и кальция хлорида КС получить не удалось. Константа равновесия этого взаимодействия  $\approx 5,8 \times 10^{-9}$ , т.е. протекает обратная реакция. Поэтому было решено получать КС с помощью обменной реакции кальция хлорида с раствором натрия сукцината ( $K \approx 1,6 \times 10^2$ ).

Разработанная методика получения КС основывается на ограниченной растворимости этого вещества в воде ( $\approx 1,37$  г в 100 мл воды при 20°C). В связи с этим при проведении реакции необходимо использовать растворы исходных веществ максимально возможной концентрации. Опытным путём установлено, что удобнее всего использовать 15% раствор натрия гидроксида (получение натрия сукцината) и 50% раствор кальция хлорида (концентрация по массе).

Определение оптимальной температуры проведения реакции осуществляли следующим образом: 2,0 г КЯ растворяли в 9,0 г 15% раствора натрия гидроксида, затем в течение 2 часов добавляли 8,7 г 50% раствора  $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ . После добавления всего объёма раствора кальция хлорида реакционную смесь оставляли на 30 минут для кристаллизации. Осадок отделяли фильтрованием, промывали 20 мл воды и высушивали при 100°C 12 часов. Результаты приведены в табл. 1. Оптимальной температурой проведения реакции является 20-30°C.

Определение оптимального времени кристаллизации проводили по методике, описанной выше. Реакцию вели при 20°C, изменяя время кристаллизации. Результаты приведены в табл. 2. Оптимальным временем кристаллизации КС является 3 часа, т.к. затем выход целевого продукта не увеличивается.

С учётом проведённых исследований технологическая схема получения КС выглядит следующим образом. Готовят 15% раствор натрия гидроксида и в нём растворяют КЯ. После охлаждения к реакционной смеси небольшими порциями (по каплям) при перемешивании в течение 2 часов добавляют 50% раствор  $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ . В течение первых 15 минут добавляют 1/12 первоначального объёма раствора кальция хлорида. Постепенно из раствора начинается кристаллизация КС. После добавления отмеренного объёма раствора кальция хлорида реакционную смесь оставляют на 3 часа при 20°C для окончания кристаллизации. Далее осадок отделяют и на фильтре промывают минимальным объёмом дистиллированной воды до отрицательной реакции на хлорид-ион. Осадок КС сушат при 100°C в течение 12 часов. Получают целевой продукт в виде белых игольчатых кристаллов или белого порошка.

Таблица 1 – Определение температуры проведения реакции

Температура, °С	m <sub>1</sub> , г	m <sub>2</sub> , г	m <sub>3</sub> , г	m <sub>ср</sub> , г	Теоретический выход, г	Практический выход, %
10	2,28	2,36	2,38	2,34	2,96	79,0
20	2,43	2,28	2,37	2,36	2,96	79,7
30	2,34	2,23	2,29	2,29	2,96	77,4
40	2,29	2,16	2,34	2,26	2,96	76,4
50	2,35	2,15	2,22	2,24	2,96	75,7
60	2,08	2,05	2,07	2,07	2,96	69,9
70	2,06	2,08	2,13	2,09	2,96	70,6
80	2,08	2,12	2,09	2,10	2,96	70,9
90	2,20	2,11	2,08	2,13	2,96	72,0

Таблица 2 – Определение времени кристаллизации

Время кристаллизации, ч	m <sub>1</sub> , г	m <sub>2</sub> , г	m <sub>3</sub> , г	m <sub>ср</sub> , г	Теоретический выход, г	Практический выход, %
1	2,40	2,41	2,37	2,39	2,96	80,7
2	2,39	2,35	2,47	2,40	2,96	81,1
3	2,36	2,53	2,49	2,46	2,96	83,1
4	2,42	2,48	2,46	2,45	2,96	82,8
5	2,39	2,50	2,48	2,46	2,96	83,1
6	2,38	2,50	2,48	2,45	2,96	82,8
7	2,40	2,53	2,49	2,47	2,96	83,4
8	2,51	2,47	2,41	2,46	2,96	83,1

Определение кристаллизационной воды в КС проводили высушиванием до постоянной массы при 130°С. Установлено, что содержание воды составляет 11,7%.

Количественное определение иона кальция в КС проводили методом комплексонометрии. Результаты приведены в табл. 3 в пересчёте на сухое вещество.

Таблица 3 – Количественное определение иона кальция

Навеска КС, г	Объём титранта, мл	Найдено кальция, %	(X-X <sub>ср</sub> )	(X-X <sub>ср</sub> ) <sup>2</sup>	Метрологические характеристики
0,1765	22,4	25,38	0,01	0,0001	S <sup>2</sup> =0,0026 S=0,0509 S <sub>Xср</sub> =0,0207 ΔX=0,051 E=0,20
0,1859	23,7	25,50	0,11	0,0121	
0,1876	23,9	25,48	0,09	0,0081	
0,1898	24,0	25,29	0,1	0,01	
0,1913	24,1	25,20	0,19	0,0361	
0,1867	23,8	25,50	0,11	0,0121	
		X <sub>ср</sub> =25,39			

Таким образом, полученное предлагаемым методом соединение имеет состав C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Ca×H<sub>2</sub>O.

#### Библиографический список

1. Пат. 3,527,798. Int. Cl. C07c 55/10. Active calcium succinates in cis-form and a process of the preparation thereof / Tadatakа Hara (Japan). - № 600, 949. - 16 Dec. 1965.
2. Пат. 2174508 C07C51/41. Способ получения сукцинатов d-элементов / Кадырова Р.Г., Папунди К.Х., Гильметдинов Б.М. (РФ). - № 2000104971/04; Заявлено 02.29.2000; Опубл. 10.10.2001.

УДК 615.322.582.998.3

Т.П. Зюбр, Г.И. Аксенова, И.А. Артемьева, В.Д. Молоков

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### Разработка состава стоматологических плёнок с чаги экстрактом сухим для комплексного лечения красного плоского лишая экссудативно-гиперимической формы

В настоящее время в научной литературе опубликованы многочисленные данные о создании и изучении лекарственных плёнок различных составов и назначений [1,3].

Целью настоящего исследования является разработка и клиническое обоснование состава стоматологических плёнок с чаги экстрактом сухим для лечения красного плоского лишая экссудативно-гиперимической формы.

Основным действующим биологически активным веществом чаги считается водорастворимый, интенсивно окрашенный хромогенный комплекс, образованный из химически активных фенольных альдегидов, полифенолов, оксикарбоновых кислот и их кетонов. Препараты чаги рекомендованы для применения в медицине при лечении хронического гастрита, дискинезии желудочно-кишечного тракта с явлениями атонии, язвенной болезни желудка, в качестве симптоматического средства, улучшающего состояние онкобольных на ранних стадиях заболевания. Препараты чаги обладают антиоксидантным и адаптогенным действием, при этом стимулируют усиление иммунного ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности радиационного облучения.

Был получен промышленный образец чаги экстракта сухого водорастворимого, который стандартизован по содержанию хромогенного комплекса. На основе этого экстракта разработаны и изучены составы стоматологических плёнок. В качестве плёнкообразователя использована метилцеллюлоза (МЦ), желатин и различные сочетания метилцеллюлозы и желатина. Пластифицированы составы глицерином. Для увеличения скорости проникновения хромогенного комплекса введён диметилсульфоксид (ДМСО) и арабиногалактан (АГ) [2]. Арабиногалактан – это полисахарид, содержащийся в лиственнице. Показано, что АГ может служить целенаправленным носителем для доставки диагностических и терапевтических агентов к определённым клеткам. Установлено, что АГ оказывает заметное гастропротекторное и антимикробное действие. В результате исследований подобраны и изучены составы плёнок различных сочетаний. Оценка качества проведена по определению толщины, влагопоглощению, паропроницаемости, адгезии, по результатам высвобождения хромогенного комплекса, качественной и количественной оценки его в процессе хранения. Наиболее оптимальным по всем параметрам является состав: МЦ – 2,0; желатина – 4,0; АГ – 0,8; ДМСО – 0,16; глицерина – 2,4; витамина А – 1,0; чаги экстракта сухого – 2,0; воды очищенной – до 100 мл. Плёнки этого состава отвечали всем требованиям и были использованы для лечения красного плоского лишая.

Красный плоский лишай – хроническое заболевание, возникающее на коже и видимых слизистых оболочках. Исследования ряда авторов показали, что возникновение плоского лишая на слизистой оболочке рта, длительность его течения, устойчивость к терапевтическому воздействию в определённой степени зависят от наличия у больных различных хронических заболеваний, ослабления защитных свойств организма, а также резистентности слизистой оболочки [1,3].

Под нашим наблюдением находились 11 человек, у которых в ретромолярной области отмечались папулы серовато-белого цвета до 2 мм в диаметре, которые сливались между собой, образуя причудливый рисунок. Папулы располагались на гиперимированной и отёчной слизистой оболочке. Все больные жаловались на болевые ощущения, особенно при приёме горячей, острой или грубой пищи. У всех обнаружены различные заболевания желудочно-кишечного тракта. У 6 больных гастриты, 2-х – колиты и у 3-х – язвенная болезнь. Лечение начинали с тщательной санации полости рта с последующим рациональным протезированием.

Пациентам в комплексном общепринятом лечении назначен для внутреннего применения 2% раствор чаги экстракта сухого по 1 столовой ложке 2 раза в день за 30 минут до еды. На поражённые элементы накладывали плёнки в течение месяца. У всех больных через неделю проходили субъективные ощущения, чувства шероховатости, жжения, боли при употреблении пищи. Через 2-3 недели наступало полное выздоровление. После проведённой терапии повторное обследование спустя месяц показало, что у больных с язвенной болезнью желудка язвы не обнаружены, с различными формами гастрита наблюдалось полное выздоровление.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности комплексного лечения красного плоского лишая препаратами чаги экстракта сухого – раствора экстракта и фитоплёнки предложенного состава.

#### Библиографический список

1. Олешко, Л.Н. Стоматологические полимерные пленки / Л.Н. Олешко, Г.И. Олешко // Человек и лекарство: Тез. докл. II Рос. нац. конгр. – М., 1995. – С. 241-242.

2. Панкрушева, Т.А. К вопросу о более широком использовании производных целлюлозы в производстве препаратов / Т.А. Панкрушева, Л.Н. Ерофеева // Человек и лекарство: Тез. докл. II Рос. нац. конгр. – М., 1995. – С. 33.
3. Шевченко, В.П. Применение самоклеющихся пленок при лечении заболеваний полости рта / В.П. Шевченко, Н.Г. Ананьев // Человек и лекарство: Тез. докл. V Рос. нац. конгр. – М., 1997. – С. 238.

УДК 615.322.454.1

Т.П. Зюбр, И.А. Мурашкина, Н.А. Ковалева

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### Разработка состава и технологии получения дерматологической мази с рододендрона золотистого экстрактом сухим

Современная медицина имеет в своем арсенале разнообразные по характеру и назначению лекарственные препараты для профилактики и лечения гнойно-воспалительных инфекций кожи и слизистых оболочек. Тем не менее, потребность в высокоэффективных доступных отечественных лекарственных препаратах удовлетворяется не полностью. Наиболее часто применяемые для лечения данной патологии лекарственные средства – антибиотики, синтетические препараты, как правило, вызывают развитие лекарственной устойчивости у микроорганизмов.

Среди лекарственных средств, обладающих широким спектром антимикробной активности, интересную группу представляют препараты растительного происхождения, применение которых практически не вызывает развития лекарственной устойчивости у микроорганизмов. Фитопрепараты отличаются высокой эффективностью, хорошей переносимостью в терапевтических дозах, отсутствием побочных эффектов, что позволяет использовать их для всех возрастных групп.

С целью расширения ассортимента антимикробных и противовирусных средств разработан состав и технология получения дерматологической мази с экстрактом рододендрона золотистого (*Rhododendron aureum* G.) сухим, сем. вересковых (*Ericaceae*). Выбор рододендрона золотистого экстракта сухого в качестве субстанции для получения мази обусловлен его широким спектром антимикробного действия и эффективностью в отношении ряда патогенных микроорганизмов. Для производства мази использовали экстракт сухой, полученный по разработанной нами технологической схеме, на заводе «АФФИ» г. Ангарска с содержанием влаги 2,92% и суммой фенольных соединений в пересчёте на рододендрин 28,21% [1].

Разработка оптимального состава мази включала проведение биофармацевтических исследований по выбору мазевой основы, концентрации и способа введения экстракта [2]. Были изучены гидрофильные основы: 6,0% растворы МЦ и Na-КМЦ с глицерином (10,0, 20,0%) и водой, полиэтиленгликолевые основы (ПЭГ) – сплав ПЭГ 1500 и ПЭГ 400; адсорбционная основа – сплав вазелина и ланолина (1:1); эмульсионная основа – сплав эмульгатора Т2, вазелина и воды (1:6:3); гидрофобная основа – вазелин. Мази готовили в 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; 10,0% концентрации экстракта сухого. О способности действующих веществ (сумма фенольных соединений в пересчёте на рододендрин) к высвобождению из мази судили по результатам исследования их диффузии через полупроницаемые мембраны в опытах “in vitro” методом диализа (ГФ XI).

Содержание суммы фенольных соединений в диализате определяли спектрофотометрическим методом. С этой целью измеряли оптическую плотность проб диализата при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнивали использовали воду очищенную.

Выбор основы осуществляли с учётом совместности её компонентов с экстрактом, растворимости экстракта, стабильности экспериментальных образцов, данных реологических исследований мазей, а также предварительной оценки их качества по внешним характеристикам.

При изучении высвобождения биологически активных веществ из различных мазевых композиций оптимальными были следующие мазевые основы: эмульсионная (эмульгатор Т2 – вода – вазелин) и гидрофильная (6,0% раствор Na-КМЦ с 10% глицерина). Учитывая ряд недостатков гелей Na-КМЦ, используемых в качестве основ (невысокая стабильность, стягивающий эффект вследствие образования плёнки на поверхности раны), для дальнейших исследований была выбрана мазь на эмульсионной основе.

Оптимальная концентрация экстракта составила 10%, что было установлено в результате микробиологических и биофармацевтических исследований. Экстракт вводили в мазь, растворяя его в минимальном количестве воды.

При выборе вспомогательных веществ в состав мази были приняты во внимание антимикробные свойства экстракта, позволившие предложить возможность изготовления мази без консервантов, что в дальнейшем нами экспериментально подтверждено в процессе контроля за микробиологической чистотой препарата во время хранения образцов.

На основании экспериментальных исследований разработана технологическая схема получения мази с 10% рододендрона золотистого экстракта сухого на эмульсионной основе.

Качество мази оценивалось по следующим показателям: внешний вид, реологические величины, значение рН (в пределах 6,0-7,0), подлинность, количественное содержание (сумма фенольных соединений в пересчёте на рододендрин), микробиологическая чистота, структурно-механические свойства [3].

Методом «ускоренного старения» на данном этапе установлен срок хранения мази с рододендрона золотистого экстрактом сухим с учётом физико-химических показателей, количественного содержания действующих веществ, фармакологической активности и микробиологической чистоты. Препарат стабилен в течение 1 года. В настоящее время продолжается изучение стабильности лекарственной формы в различных видах упаковки для увеличения сроков годности.

Таким образом, в результате комплексных биофармацевтических и физико-химических исследований разработан состав и технология получения мази с рододендрона золотистого экстрактом сухим, предлагаемой нами в качестве антимикробного и противовоспалительного средства.

#### Библиографический список

1. Мурашкина, И.А. Разработка технологий сухих экстрактов побегов рододендрона золотистого и караганы гривастой / И.А. Мурашкина, Е.Н. Мельник, Т.П. Зюбр // Актуальные проблемы теории и практики фармации: Сб. науч. статей, посвящ. 25-летию фармац. фак-та. – Барнаул, 2000. – С. 110-112.
2. Тенцова, А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
3. Применение современных методов анализа для оценки качества мягких лекарственных форм / М.М. Астраханова, К.В. Алексеев, М.Е. Насыбулина и др. // Фармация. – 1993. – № 6. – С. 55-60.

УДК 615.31:547.458.88].014.015

**А.Л. Казаков, Л.М. Макарова, Е.В. Кожарская, Л.С. Яковенко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка состава, технологии пектиносодержащих пищевых фитокомплексов функционального назначения

Целью исследований является разработка новых пектиносодержащих лечебно-профилактических продуктов питания функционального назначения на основе сублимационных порошков соков овощей, фруктов с добавлением водных экстрактов, полученных из лекарственных и пищевых растений.

Технология получения сухого сублимационного порошка из овощей и фруктов предусматривает, что экологически чистое сырьё (сок) предварительно подвергают замораживанию ( $-10^{\circ}\text{C}$ ), затем в высоковакуумных установках (камерах) усиливают замораживание до  $-40^{\circ}\text{C}$ , чтобы обеспечить сохранность всех биологически активных веществ (БАВ), и постепенно начинают процесс сублимации. Температура в установках медленно повышается, не достигая плюсового значения, и в этот момент происходит процесс отдачи влаги. Таким образом, получают обезвоженное сырьё – сухой порошок соков, который в зависимости от содержания БАВ и их фармакологического действия используют для получения функциональных продуктов питания (ФПП) с направленным действием на физиологические функции организма. Затем к сублимационным порошкам соков добавляют водные экстракты из растений, с учётом их фармакологического действия. Состав фитокомплексов и водных экстрактов из растений подсчитывают путём долевого соотношения для каждого ФПП методом множественного регрессионного анализа с учётом содержания БАВ и их биологической активности. Содержание пектиновых веществ определяли кальций-пектатным методом, а аналитические характеристики строения пектина – кондуктометрическим способом.

Установлено, что в разработанных фитокомплексах ФПП содержатся пектиновые вещества от 5 до 11%, обладающие желе- и комплексообразующими свойствами.

На основании проведённых технологических исследований нами разработаны 5 композиций фитокомплексов ФПП, в состав которых входят сублимационные порошки соков: капусты, клюквы, моркови, свеклы, яблок, а также сублимационные сухие порошки трав: крапивы, петрушки, натуральные соки калины, крыжовника, облепихи. Все ФПП приготовлены с добавлением водных экстрактов из растений шиповника (плоды), подорожника (листья), трав: зверобоя, земляники, клевера, козлятника, люцерны, хвоща.

С полученными фитокомплексами проведены фармакологические исследования (в опытах на крысах).

ФПП № 1 (состав: капуста, свекла, яблоки с водными экстрактами люцерны и шиповника) проявил достаточно высокое влияние на функцию печени, способствуя активизации обезвреживающей функции печени на 47%.

ФПП № 2 (состав: клюква, петрушка, калина (сок) с водными экстрактами земляники (травы) и хвоща) – способствует увеличению диуреза на 68,5%.

ФПП № 3 (состав: капуста, морковь, крыжовник (сок), с водными экстрактами зверобоя и подорожника) – проявляет противоязвенное действие, которое связано с ограничением нарушений структурной целостности слизистой оболочки желудка животных.

ФПП № 4 (состав: морковь, яблоки, облепиха (сок) с водными экстрактами крапивы и люцерны) снижает показатели перекисного окисления липидов, обладает антиоксидантным и общеукрепляющим действием.

ФПП № 5 (состав: свекла, яблоки, клюква (сок) с водными экстрактами козлятника и люцерны) – обладает общеукрепляющим и сахароснижающим действием и может применяться при диабете 2 типа.

Кроме того, были изучены пектиносодержащие продукты питания (желе, мармелад, безалкогольный напиток) в состав которых входит разработанный фитосбор (состав: клевер, люцерна, козлятник восточный, створки фасоли), обладающий сахароснижающим действием и рекомендуемый при сахарном диабете 2 типа, а также фитосбор может быть рекомендован для профилактики и сопутствующей фитотерапии при инсулинонезависимом сахарном диабете.

Таким образом, на основании использования метода математического планирования эксперимента с поиском критерия оптимума при помощи множественного регрессионного анализа, который проводился с помощью программ: SPSS 13,0 SPSS Ink., Microsoft Exel 2002 и с учётом фармакологической активности биологически активных соединений в сырьё, смогли рассчитать оптимальный состав и долевые соотношения растительного сырья в фитокомплексах ФПП и установить их фармакологическое действие на различные системы организма.

ФПП с направленным действием на организм человека будут рекомендованы для диетического и оздоровительного питания в санаторно-курортных комплексах и для лечебно-профилактического питания в домашних условиях.

#### Библиографический список

1. Биологически активные вещества пищевых продуктов / Петрушевский В.В., Казаков А.Л., Бандюкова В.А. и др. – Киев: Техніка, 1985. – 127 с.
2. Доронина, К.А. Разработка технологии пектиносодержащих пищевых фитокомпозиций функционального назначения: Автореф. дис. ... канд. техн. наук / К.А. Доронина. – Краснодар, 2005. – 24 с.
3. Казаков, А.Л. Биологически активные вещества целебных и пищевых растений и их фармакологическая активность / Казаков А.Л., Хацуков Б.Х. – Нальчик: Изд-во КБНЦ РАН, 2000. – 68 с.
4. Казаков, А.Л. Растения – целебный источник производства отечественных биологически активных добавок к пище / А.Л. Казаков // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы V Междунар. съезда. – СПб, 2001. – С. 410-412.
5. Родионова, Л.Я. Теоретическое и экспериментальное обоснование технологии пектиносодержащих изделий функционального назначения: Автореф. дис. ... д-ра техн. наук / Л.Я. Родионова. – Краснодар, 2004. – 48 с.

УДК 663.5:547.458.88

**Н.Ш. Кайшева, Л.А. Бережная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Применение интенсивного экстрагирования в технологии гемицеллюлоз

Ежедневный дефицит (до 50% от нормы) в продуктах питания пищевых волокон (ПВ), к числу которых относятся гемицеллюлозы (ГЦ), приводит к росту числа многих заболеваний, например, к ухудшению моторной функции кишечника, развитию атеросклероза, диабета, ожирению. Физиологическое действие ПВ обусловлено их способностью удерживания воды и высокими сорбционными свойствами [2,3]. Они оказывают влияние на многие функции желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении. ПВ чаще всего задерживают опорожнение желудка, увеличивают степень гидратации и объём химуса, в результате чего снижается темп всасывания основных нутриентов, обладают некоторым подавляющим действием на панкреатические ферменты [2,3]. Многофункциональность физиологического действия ПВ определяет необходимость поиска их источников, разработки эффективных методов получения, пересмотра состава диет в направлении повышения содержания в них ПВ. Поиск новых источников ПВ крайне необходим, что особенно важно для включения ПВ в лечебные рационы. Химически очищенные ПВ из пшеничных отрубей обладают гораздо более выраженным терапевтическим действием, чем сырьё, из которого они получены. Однако необходимо расширить спектр сырьевых источников за счёт использования отходов пищевой промышленности.

В настоящее время сформировалось несколько направлений обогащения продуктов питания ПВ [2,3]. Первое – использование в составе пищи растительного сырья, содержащего повышенное количество ПВ (производство хлеба из муки цельно смолотого зерна пшеницы). Второе – введение продуктов переработки традиционно для промышленности сырья, содержащего ПВ (добавление пшеничных отрубей, фруктовых или овощных порошков). Третье – выделение из разнообразного пищевого растительного сырья и отходов его переработки ПВ и их последующее введение в различные продукты питания. Третье направление наиболее реально как по возможности осуществления в промышленных масштабах, так и по технологичности. Для выделения ПВ пригодны практически любое растительное сырьё, что позволяет не только решать проблему комплексного использования отходов пищевой промышленности, но и вовлечь в сферу питания многотоннажную сырьевую базу. Это направление требует разработки новых технологий.

Известные технологии выделения ГЦ основаны на предварительном удалении из измельчённого растительного сырья низкомолекулярных веществ, сопутствующих полисахаридно-лигнинному комплексу. Описаны способы получения ГЦ через стадию выделения холоцеллюлозы путём экстракции сырья спиртобензольной смесью, делигнификацией кислотой хлористой с дальнейшим извлечением ГЦ раствором гидроксида натрия и высушиванием методом лиофильной сушки [1]. Ограничением в использовании подобных способов являются трудоёмкость и длительность процесса, наличие дополнительной стадии получения холоцеллюлозы, токсичность используемых реактивов.

С целью повышения выхода и степени чистоты ГЦ, а также упрощения технологического процесса, нами разработан способ вихревой экстракции ГЦ. Способ включает экстракцию свекловичных выжимок (отходы сахарного производства) вначале 0,5%-ным водным раствором цитрата аммония (для удаления примесей пектинов) в соотношении выжимки – раствор цитрата аммония 1:3 при температуре 70°C в течение 2 ч, удаление экстракта фильтрованием, а затем вихревую экстракцию ГЦ из выжимок 5%-ным раствором гидроксида натрия при соотношении выжимки – раствор гидроксида натрия 1:20 при температуре 25°C и перемешивании в приборе «Мельэкстрактор» при частоте вращения ножей 8000 обор./мин в течение 10 мин трёхкратно. Полученные ГЦ выделяют из экстракта методом лиофильной сушки.

Идентификация ГЦ проведена путём бумажной хроматографии кислотного гидролизата в системе растворителей этилацетат – пиридин – вода (8:2:1 по объёму) [1]. Количественное определение ГЦ проведено по содержанию суммы восстанавливающих сахаров методом фотометрии по реакции с карбазолом в сернокислой среде [1].

Предложенный способ позволил:

- увеличить технологический выход ГЦ в 3,5 раза (до 34% к исходным выжимкам);
- увеличить содержание восстанавливающих сахаров в ГЦ в 2,8 раза;
- снизить микрообсемененность ГЦ бактериями в 24 раза, грибами – в 33 раза;
- разработать технологию малоотходной переработки сахарной свеклы с целью получения сахара, пектина, ГЦ.

Увеличение выхода ГЦ можно объяснить с одной стороны жёстким режимом экстракции, а с другой стороны – применением цитрата аммония, позволяющего связать поливалентные металлы, входящие в структуру протопектина, и тем самым извлечь протопектин, не прибегая к его кислотному гидролизу. Последнее приводит и к увеличению содержания восстанавливающих сахаров. Снижение микрообсемененности ГЦ происходит, по нашему мнению, за счёт удаления нейтральных низкомолекулярных углеводов, являющихся питательной средой, благоприятной для развития микроорганизмов.

Перспективность предложенного способа обусловлена многотоннажностью свекловичных выжимок как отходов сахарного производства.

Пути использования ПВ определяются рядом их свойств: способностью поглощать и удерживать воду, связывать ионы металлов, сорбировать органические вещества, микроорганизмы, ферменты, не распадаться в процессе переваривания пищи в желудке, тонком кишечнике.

#### **Библиографический список**

1. Арасимович, В.В. Методы анализа пектиновых веществ, гелицеллюлоз и пектолитических ферментов / Арасимович В.В., Балтага С.В., Пономарева Н.П. – Кишинев: Ред.-изд. отдел АН Молд. ССР, 1970. – 84 с.
2. Вайнштейн, С.Г. Пищевые волокна в профилактической и лечебной медицине / Вайнштейн С.Г., Масик А.М. // ОИ: Медицина и здравоохранение. Серия: Терапия. – М.: ВНИИМИ, 1985. – Вып. 3. – 45 с.
3. Оболенцева, Г.В. Фармакологическое изучение влияния некоторых природных и модифицированных полисахаридов на функции пищеварительной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.В. Оболенцева. – Киев, 1984. – 43 с.

УДК 615.1:661.12

**В.А. Кеменова, Е.В. Великая, Н.Б. Демина**

**Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва**

#### **Разработка состава и технологии матричных таблеток изосорбида динитрата на основе интерполимерного комплекса**

Изосорбида динитрат (ИСДН) уже более 40 лет успешно используется для лечения и профилактики больных стенокардией, а в последнее время – для лечения сердечной недостаточности [1]. Значительный опыт, накопленный по применению его в различных лекарственных формах, показывает преимущества пролонгированных препаратов, позволяющих длительно поддерживать концентрацию лекарственного вещества в биожидкостях без пиковых концентраций. Однако пролонгированные формы ИСДН для перорального применения на российском фармацевтическом рынке представлены только зарубежными производителями [2]. В связи с этим

очевидна актуальность разработки и создания отечественного препарата ИСДН с контролируемым высвобождением.

Целью настоящих исследований явилась разработка состава и технологии получения матричных таблеток изосорбида динитрата на основе интерполимерного комплекса (ИПК) полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля эквивалентного состава. Выбор ИПК обусловлен его биосовместимостью, стабильностью и доступностью. ИПК образует гидрофильную матрицу, ограниченно набухающую в кислой и неограниченно набухающую в нейтральных и щелочной средах.

В работе использовали субстанцию ИСДН 40%, в виде тритурации на лактозе, фирмы “Dinamit Diapharma S.p.A.” (Италия), соответствующую требованиям НД 42-10653-99.

Технологические характеристики порошков, гранулятов и таблеток определяли с помощью общепринятых в фармацевтической практике методик.

Получение гранулятов осуществляли на установках для влажного гранулирования FGS и сухого гранулирования типа TG II S на вращательном приводе AR 402 фирмы “Erweka” (Германия).

Высвобождение ИСДН из таблеток *in vitro* изучали на приборе «Вращающаяся корзина» фирмы “Sotax AT6” (Швейцария). В качестве среды растворения использовали буферные растворы с pH=1,16 и 6,8. Объем среды составлял 500 мл, скорость вращения корзины 100 об/мин.

Количество высвободившегося из таблеток ИСДН в отобранных пробах определяли по интенсивности поглощения растворов в УФ и видимой областях спектра на приборе UV – 160 фирмы «Shimadzu» (Япония).

На первом этапе работы с целью определения оптимального соотношения лекарственная субстанция/полимер были приготовлены модельные таблетки методом прямого прессования на ручном гидравлическом прессе при давлении 25 кгс/см<sup>2</sup> после простого смешивания субстанции ИСДН и ИПК в следующих соотношениях - 1:0,3; 1:0,5; 1:1; 1:1,5. В качестве скользящего вещества использовали кальция стеарат. Для исключения влияния других факторов на скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы получали таблетки с одинаковым диаметром и массой. Для приближения модели высвобождения ИСДН к условиям *in vivo* исследование высвобождения проводили последовательно в двух средах: в течение 2 ч в буфере с pH 1,16 и затем – 4 ч в буфере с pH 6,8. За исследуемый период времени в кислую среду высвобождается 5-10% ИСДН, в нейтральную – 65-75% (рис. 1). Следует отметить, что существенное увеличение доли полимерного носителя (от 30 до 75%) влияет на высвобождение действующего вещества незначительно. В работах [3,4] представлены результаты экспериментального исследования изменений структуры матричных таблеток, полученных на основе ИПК в средах с физиологическими значениями pH, соответствующих отделам желудочно-кишечного тракта. Полученные экспериментальные данные позволили сформулировать механизмы высвобождения ацилпроизводных фенотиазина из исследуемых лекарственных форм.

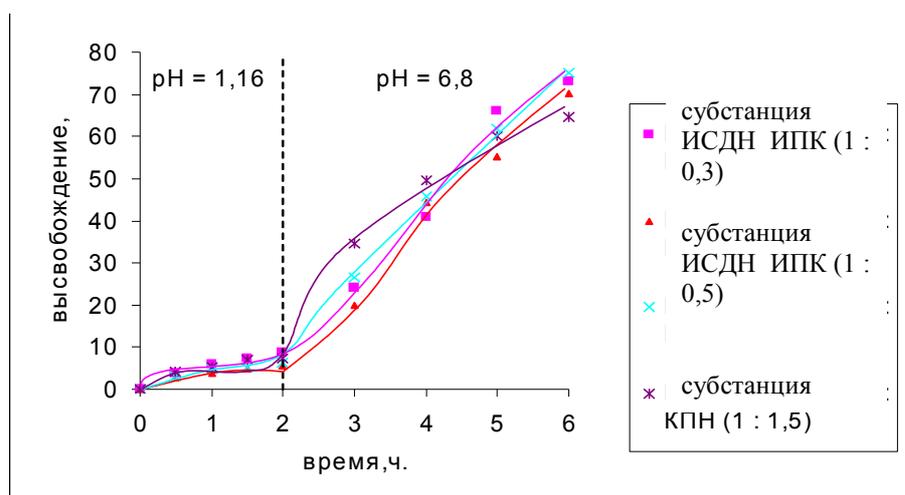


Рисунок 1 – Высвобождение ИСДН из таблеток с различным соотношением субстанции ИСДН: ИПК в условиях, моделирующих ЖКТ

Полученные в настоящей работе экспериментальные данные с учётом проведённых ранее исследований, позволяют предположить, что высвобождение ИСДН из таблеток на основе ИПК происходит следующим образом: в кислой среде наблюдается растворение лекарственного вещества с поверхности таблетки и формируется гидрогелевый слой полимера, приводящий к торможению диффузии ИСДН из более глубоких слоёв таблетки. В средах с нейтральными значениями pH высвобождение ИСДН осуществляется за счёт процессов растворения

(лекарственного вещества и компонентов матрицы) и диффузии лекарственного вещества из полимерной матрицы через слой гидрогеля. Несущественное влияние количества полимера в матрице на профиль высвобождения лекарственного вещества в широком диапазоне соотношений лекарственное вещество/полимер может быть связано также с присутствием в таблетке большого количества лактозы. При попадании таблетки в жидкую среду лактоза достаточно быстро растворяется и диффундирует через слой полимера в среду высвобождения. При этом остаются каналы, способствующие растворению лекарственного вещества из глуболежащих слоёв таблетки.

Таким образом, принимая во внимание отсутствие существенных различий в высвобождении ИСДН из таблеток с различным содержанием ИПК, а также его низкую насыпную массу и высокую электростатичность, посчитали нецелесообразным введение больших количеств полимера и для дальнейшего исследования выбрали соотношение субстанция ИСДН – ИПК как 1:0,3.

Известно, что метод прямого прессования имеет ряд преимуществ перед таблетированием с предварительной грануляцией, однако, вследствие неудовлетворительных технологических качеств порошков полимера и лекарственного вещества (малая насыпная плотность, большая уплотняемость, электризуемость, низкая сыпучесть), сочли нецелесообразным использование этой технологии (табл. 1.).

**Таблица 1 – Технологические характеристики порошков ИПК и субстанции ИСДН**

Показатель \ Вещество	ИПК	Субстанция ИСДН
Описание	Мелкодисперсный аморфный порошок белого цвета с характерным запахом	Кристаллический порошок белого цвета
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	0,14	0,53
Уплотняемость	0,34	0,16
Влагосодержание, %	3,6	2,8

С целью улучшения технологических свойств таблетлируемой смеси были изучены возможности получения таблеток с предварительной сухой и влажной грануляцией. В качестве гранулирующих агентов применяли воду дистиллированную, 5% водный раствор поливинилпирролидона (ПВП) (Mг 12600±2700), 5% спиртовой раствор ИПК. Увлажнённую массу гранулировали на установке для влажного гранулирования с последующей сушкой гранулята при температуре 40°C до остаточной влажности не более 5%. Смесь порошков достаточно хорошо гранулировалась с использованием воды и раствора ПВП. При этом технологические характеристики полученных гранулятов практически не отличались. Применение 5% спиртового раствора ИПК приводило к образованию «резиновой» массы, которую было невозможно протереть сквозь отверстия в сетке гранулятора.

Сухую грануляцию осуществляли брикетированием. Из смеси порошков прессовали брикеты диаметром 13 мм, которые измельчали на установке для сухого гранулирования. Грануляты опудривали кальция стеаратом. В табл. 2 приведены технологические характеристики гранулятов, полученных брикетированием и влажным гранулированием с использованием воды в качестве гранулирующего агента, из которых следует, что оба способа гранулирования могут быть использованы при получении таблеток.

**Таблица 2 – Технологические характеристики гранулятов, полученных брикетированием и влажной грануляцией**

Показатель \ Способ получения гранулята	Брикетирование	Влажная грануляция
Описание	Мелкодисперсный аморфный порошок белого цвета с характерным запахом	Кристаллический порошок белого цвета
Сыпучесть, г/с	4,35	3,67
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	0,37	0,51
Уплотняемость	0,15	0,10

Качество полученных таблеток оценивали по следующим показателям: описание, подлинность, средняя масса, растворение, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение. По всем изучаемым параметрам разработанный препарат удовлетворял современным требованиям фармакопейного качества.

При изучении фармакокинетических показателей разработанных таблеток, с использованием в качестве препарата сравнения известного на российском фармацевтическом рынке препарата «Кардикет ретард» фирмы Schwarz Pharma AG (Германия) с аналогичной дозировкой действующего вещества, было показано соответствие профилей фармакокинетических кривых и подтверждено пролонгированное действие препаратов.

Таким образом, проведённые исследования позволили обосновать состав и технологию таблеток ИСДН матричного типа, полученных на основе ИПК. Оценка показателей качества разработанных таблеток показала их соответствие современным фармакопейным требованиям. Исследование фармацевтической и биологической доступности ИСДН в матричных таблетках подтвердило, что препарат обладает пролонгированным действием.

#### Библиографический список

1. Метелица, В.И. Клиническая фармакология нитратов / В.И. Метелица // *Фармакология и токсикология*. - 1989. - № 3. - С. 110-115.
2. Использование современных технологий в создании пероральных пролонгированных препаратов изосорбида динитрата и ацилпроизводных фенотиазина (обзор) / Н.Б. Демина, В.А. Кеменова, Е.В. Великая, В.Л. Багирова // *Хим.-фармац. журн.* - 2003. - Т. 37, № 5. - С. 13-19.
3. Исследование взаимодействия полиметаакриловой кислоты с ацилпроизводными фенотиазина и его влияния на механизм высвобождения лекарственного вещества из матричных таблеток / В.А. Быков, Н.Б. Демина, В.А. Кеменова и др. // *Сборник трудов НИЦ БМТ ВИЛАР*. - М., 2004. - № 22. - С. 71-82.
4. Изучение механизма высвобождения ацилпроизводных фенотиазина из матричной таблетки на основе интерполимерного комплекса методом ИК-спектроскопии / Е.В. Великая, В.А. Кеменова, Н.Б. Демина, О.Г. Чулюков // *Человек и лекарство: Тез. докл. XI Рос. нац. конгр. 19-23 апреля 2004 г.* - М., 2004. - С. 771.

УДК 615.262'454:613.459.014.47.015.14

**М.И. Кимадзе, С.В. Поклад, И.Н. Андреева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Экспериментальное обоснование состава новых средств лечебной косметики регенерирующего действия

Открытия в области биологии и достижения научно-технического прогресса затронули в 80-х годах XX века и область медицины, и область косметологии, положив начало созданию особого вида дерматологических средств, оказывающих интенсивное воздействие на кожные покровы, при высоких потребительских свойствах (внешний вид, парфюмерный запах, красивая упаковка). Область применения таких средств оказалась пограничной, т.е. такую продукцию можно использовать для решения серьёзных эстетических проблем кожи и, прежде всего, активации её регенерации. Американский дерматолог Альберт Клигман предложил назвать эту продукцию «космецевтикой». Термин образован из слов «косметика» и «фармацевтика». Основным отличием космецевтических средств является высокое (как и в фармацевтических препаратах) содержание биологически активных веществ (БАВ). Предпочтение при выборе БАВ для включения в такую косметическую продукцию отдается инновационным продуктам и, прежде всего, полученным биотехнологически [1].

Целью настоящего исследования являлось научное обоснование составов новых космецевтических средств для регенерации кожи с использованием инновационных биоактивных субстанций.

Объектами нашего исследования являлись пептидные комплексы, полученные из моллюсков – кальмаров и двустворчатых моллюсков. Принцип получения этих комплексов аналогичен методам выделения из животных тканей гликопротеинов и поэтому их можно рассматривать как комплексные препараты келонов [3].

Методом колоночной хроматографии на сефадексе G-25 и сорбенте DEAE-50 нами подтверждено наличие гликопептидов в изучаемых объектах. Помимо действующих компонентов, существенную роль играют вспомогательные вещества, применяемые для получения раневых покрытий, которые должны хорошо фиксироваться на коже, не нарушать её физиологических функций.

Наиболее популярными для лечения ран являются гидрогели, образуемые природными или синтетическими полимерами. В качестве гелеобразователей нами использованы редкосшитые полимерные композиции на основе сополимеров акриловой кислоты, а также 5% водного геля ПЭО 1500.

Кроме того, изучены эфиры целлюлозы (метилловый эфир и Na-карбоксиметилловые производные). Изучение биофармацевтических реологических свойств, а также потребительских характеристик (намазываемости, прилипаемости, осмотической активности) позволило выбрать оптимальную основу для пептидных продуктов из гидробιονтов – модифицированную Na-карбоксиметилцеллюлозу – Аквасорб А-500. Разработаны основные производственные условия технологии гелей, предусматривающие стерильность полученной продукции и предотвращение её микробной контаминации: стерилизация основы, введение комплексного консерванта (нипагин-нипазол), соблюдение правил асептики. На модели резаной линейной раны у 20 крыс массой 210-230 г выявлена выраженная ранозаживляющая активность у полученных гелей (их наносили ежедневно в количестве 2,0 г), которая проявлялась в интенсивном закрытии краёв раны, полной эпителизации и формировании рубца на 15 день (в контроле на 18 день). Прочность рубца под влиянием терапии была выше препарата сравнения на 20,3 и 38,5% (P<0,05) соответственно.

В последние годы появился интерес и к объектам, содержащим природные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), оказывающие моделирующее действие на иммунитет и воспаление. Способность ПНЖК

стимулировать регенеративные процессы при местном применении обусловила научный и практический интерес к созданию мазей с эссенциальными жирными кислотами для лечения ран и ожогов, а в косметологии – нарушений эпидермального барьера [2]. Поэтому нами был проведён поиск наиболее перспективного растительного объекта, каковым оказалось амарантовое масло, полученное из семян амаранта гибридного.

Анализ масла показал наличие высокого содержания сквалена до 6%, линоленовой кислоты – 62%, линолевой кислоты – 18%, токоферола – 2%. На основе масла амарантового нами были получены мягкие косметические карандаши. В качестве структурирующих композитных вспомогательных веществ использовали воск пчелиный, лецитин, масло какао. Для стабилизации состава использовали антиоксиданты природные и синтетические. Критерием выбора оптимального состава являлись реологические показатели, намазываемость, прилипаемость, а также стабильность по показателю ПОЛ. Оптимальное количество амарантового масла, обеспечивающее выраженное противоожоговое действие, в составе карандашей оказалось равным 30%. Оптимальным антиоксидантом является токоферола ацетат. Противоожоговое действие карандаша амаранта изучено на 20 крысах массой 210-230 г на модели термического ожога горячей металлической пластиной 314 мм<sup>2</sup> с температурой нагрева 100°C. Площадь ожога составляла 5% поверхности тела. Ожоги смазывали ежедневно расплавленным составом карандаша в количестве 0,5 г. Лечение проводили 28 дней. К 14 дню площадь ожоговой раны уменьшилась на 55,8%. К 28 дню у всех животных ожоговые раны закрылись, в то время как в контроле они наблюдались у 42% животных.

Таким образом, нами установлено, что разработанные гели на основе пептидных биорегуляторов и карандаши на основе амарантового масла способны ускорять регенерацию кожи и могут быть рекомендованы для лечения легких и пограничных нарушений эпидермиса в медицинской косметологии.

#### Библиографический список

1. Строителев, В.Н. Гиалуроновая кислота в косметических препаратах / В.И. Строителев, И.А. Федорищев // *Косметика и медицина*. – 2000. - № 3. – С. 21-31.
2. Макеев, А.М. Амарантовое масло – уникальное природное лекарственное средство / А.М. Макеев // *Новые и традиционные растения и перспективы их использования: Тез. докл. IV Междунар. симп.* – М., 2001. – С. 78-87.
3. Турищев, С.И. Биологически активные вещества из гидробионтов как регуляторы репаративных процессов / С.И. Турищев // *Фармация*. – 2000. - № 4. – С. 42-43.

УДК 547.915:519.24

**В.Ф. Ковтун**

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

### Статистическая обработка результатов получения легкоплавкой фракции куриного жира в оптимальных условиях

В последнее время куриный жир вызывает пристальный интерес в косметике и медицине. С этой целью проанализировано его содержание в отходах переработки кур, выращиваемых на Левашовской, Октябрьской, Тутаевской и других птицефабриках Ярославской области. Выход жира из отходов в среднем составил 4-6% от массы птицы, из которых нами разработан способ его получения [1]. С использованием установки периодического действия полученный жир рафинировали и разделили на отдельные фракции, из них легкоплавкая является составной частью отдельных кремов и представляется наиболее ценной. Методом ГЖХ в ней определено 15 жирных кислот, из которых 85% приходилось на олеиновую, линолевою и пальмитиновую.

В результате статистической обработки выявлены оптимальные условия получения легкоплавкой фракции куриного жира с учётом кислотности для средней температуры и среднего времени проведения.

Для нахождения переменных коэффициентов составлены эмпирические зависимости экспериментальных данных кислотности от времени и температуры (табл. 1) и осуществили упорядочивание результатов.

Используя систему статистической обработки Mathcad, составлено следующее уравнение:  $P = a_0 + a_1 t + a_2 T$ , где  $a_0 = -5,728$ ;  $a_1 = 0,161$ ;  $a_2 = -0,012$  (табличные коэффициенты в упомянутой системе) и интерпретировали полученные результаты.

При увеличении температуры на единицу кислотность возрастала на 0,161% и, наоборот, с ростом времени процесса на единицу она уменьшалась на 0,012%.

Усреднение времени и кислотности проведено по всем температурным группам (табл. 2).

С учётом оценки кислотности для средней температуры ( $t_{cp} = 90^\circ\text{C}$ ) и среднего времени проведения процесса ( $T_{cp} = 275,74$  мин.) определён 95% доверительный интервал для кислотности при заданных условиях. Точечная оценка кислотности в точке  $X_0 = (1,90, 275,74)$  равнялась  $P = -5,728 + 0,161 \times 90 - 0,012 \times 275,74$ . После этого нами определена дисперсия и стандартная ошибка групповой средней величины. Так, с вероятностью 0,7 кислотность для средней температуры ( $t_{cp} = 90^\circ\text{C}$ ) и среднего времени процесса ( $T_{cp} = 275,74$  мин.) изменялась от 4,860 до 6,039, исходя из которых нашли доверительные интервалы коэффициентов  $a_0, a_1, a_2$  с точностью до 95%.

Таблица 1 – Эмпирические данные зависимости кислотности от времени и температуры\*

Т, °С	Время	pH												
80	383	3,1	84	352	3,6	88	300	4,8	92	249	6,1	96	198	7,3
80	383	2,9	84	352	3,7	88	300	4,9	92	250	6,0	96	198	7,3
80	384	3,1	84	353	3,7	88	300	4,9	92	250	6,1	97	183	7,6
80	384	2,7	84	353	3,6	88	301	5,0	93	239	5,5	97	184	7,8
80	384	3,0	84	353	3,6	88	302	4,9	93	239	5,6	97	184	7,8
80	385	2,8	84	353	3,5	88	302	4,8	93	239	5,6	97	184	7,6
80	385	3,0	84	353	3,5	89	286	4,9	93	239	5,3	97	184	7,8
80	385	3,0	84	353	3,5	89	286	5,3	93	240	5,7	97	184	7,8
80	385	3,1	85	359	3,2	89	287	5,1	93	240	5,7	97	184	7,8
80	386	2,8	85	359	3,6	89	287	5,2	93	241	5,6	97	185	8,0
81	390	2,5	85	360	3,3	89	287	5,0	93	241	5,6	97	185	7,7
81	390	2,5	85	360	3,4	89	287	5,2	93	242	5,2	97	185	7,5
81	391	2,8	85	360	4,0	89	288	5,2	93	242	5,5	98	169	8,1
81	392	2,6	85	360	3,5	89	288	5,1	93	288	3,4	98	169	8,1
81	392	2,7	85	360	4,1	89	289	5,3	94	221	6,8	98	170	8,1
81	392	2,8	85	360	3,2	89	289	5,3	94	222	6,9	98	170	8,1
81	392	2,5	85	361	3,3	90	262	5,8	94	222	6,9	98	170	8,0
81	392	2,5	85	361	3,5	90	286	3,6	94	222	7,1	98	170	8,0
81	393	2,7	86	325	4,1	90	287	3,7	94	222	6,7	98	171	7,9
81	393	2,7	86	326	4,2	90	288	3,5	94	223	6,7	98	171	8,1
82	377	3,2	86	326	4,2	90	288	3,6	94	223	6,7	98	171	8,0
82	377	3,0	86	326	4,2	90	288	3,7	94	223	6,9	98	172	8,1
82	377	2,9	86	326	4,3	90	288	3,6	94	224	6,7	99	155	8,3
82	378	3,1	86	327	4,3	90	289	3,5	94	224	6,8	99	155	8,4
82	378	3,0	86	327	4,4	90	289	3,5	95	239	7,8	99	156	8,2
82	378	2,8	86	327	4,1	90	290	3,5	95	239	7,8	99	156	8,5
82	379	2,8	86	327	4,2	91	260	5,7	95	239	7,9	99	157	8,2
82	379	3,0	86	329	4,2	91	260	5,8	95	239	8,1	99	157	8,3
82	380	3,0	87	312	4,5	91	260	5,9	95	240	8,1	99	157	8,3
82	381	2,9	87	312	4,5	91	262	6,1	95	240	7,7	99	158	8,4
83	364	3,2	87	313	4,5	91	262	6,0	95	240	8,2	99	158	8,5
83	364	3,4	87	313	4,6	91	262	5,9	95	241	8,2	99	159	8,3
83	365	3,1	87	313	4,5	91	262	5,9	95	241	8,2	100	119	9,2
83	366	3,2	87	313	4,7	91	262	5,9	95	241	7,7	100	119	9,2
83	366	3,5	87	313	4,7	91	263	5,9	96	195	7,4	100	120	9,3
83	366	3,3	87	314	4,5	92	248	6,1	96	196	7,2	100	120	9,1
83	366	3,3	87	314	4,4	92	248	6,1	96	196	7,3	100	120	8,9
83	367	3,3	87	314	4,6	92	248	6,2	96	196	7,4	100	120	8,7
83	367	3,3	88	299	5,0	92	248	6,2	96	196	7,3	100	120	9,0
83	367	3,3	88	299	4,9	92	248	6,1	96	197	7,3	100	121	9,2
84	351	3,7	88	299	4,9	92	248	6,2	96	197	7,6	100	121	9,3
84	351	3,6	88	299	5,0	92	249	6,2	96	197	7,5	100	121	8,8

\*Примечание: Мах вр. 393, мин вр. 2; мах pH 8,5, мин pH 2,5.

Таблица 2 – Усреднённые данные времени и кислотности по всем температурным группам

Т, °С	Средние величины		Т, °С	Средние величины	
	Время	pH		Время	pH
80	384,40	2,95	91	261,44	5,90
81	391,70	2,63	92	248,60	6,13
82	378,40	2,97	93	244,55	5,34
83	365,80	3,29	94	222,60	6,82
84	352,40	3,60	95	239,90	7,97
85	360,00	3,51	96	196,60	7,36
86	326,60	4,22	97	184,20	7,74
87	313,10	4,55	98	170,30	8,05
88	300,10	4,91	99	156,80	8,34
89	278,40	5,16	100	120,10	9,07
90	285,50	3,80			

Из результатов расчётов следует, что при росте температуры на один градус (при неизменном времени процесса) кислотность изменяется в пределах от 0,088 до 0,234 и при времени процесса одна минута (при неизменной температуре) она находилась в интервале от 0,244 до 0,220. График трёхмерной зависимости кислотности от времени и температуры представлен на рис. 1.

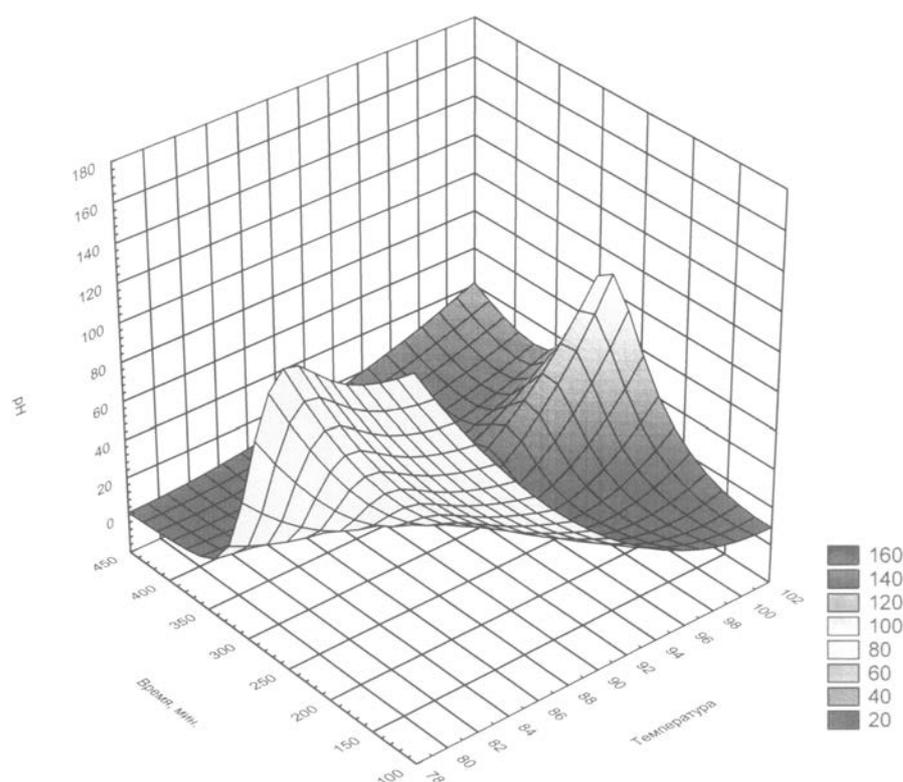


Рисунок 1 – Трёхмерное изображение зависимости кислотности от времени и температуры

Таким образом, проведена статистическая обработка результатов получения легкоплавкой фракции куриного жира с учётом кислотности для средней температуры, равной 90°C, и среднего времени проведения реакции, составляющего 275,74 минуты.

## Библиографический список

1. Пат. № 1738828 МКП<sup>6</sup> Способ получения косметического куриного масла / Зайцев А.И., Петров С.И., Ковтун В.Ф. и др. (РФ). – № 4877839; Заявлено 25.12.1988 // Бюллетень изобретений. – 1998. – № 21.

УДК 615.276.3'454.21.014.22'47

Д.В. Компанцев, А.П. Кузнецов, Т.Ф. Маринина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Обоснование состава основы для приготовления суппозиториев диклофенака с глюкозамина гидрохлоридом

Известно, что сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с глюкозамином в различной степени повышает терапевтический эффект, при этом возможно снижение побочных действий со стороны НПВП [1,2]. В качестве лекарственной формы нами были выбраны суппозитории, т.к. ректальное введение лекарственных препаратов позволяет получить быстрый фармакологический эффект.

В работе использовали глюкозамина гидрохлорид и диклофенак, а также вспомогательные вещества: твёрдый жир, комплексную жировую основу (КЖО), масло какао, витепсол, полиэтиленоксиды с молекулярной массой 400 и 1500, эмульгатор № 1, димексид, лецитин соевый, отвечающие требованиям НД. Суппозитории массой 2,0 г готовили методом выливания в формы. Диклофенак в количестве 50 мг и глюкозамина гидрохлорид 500 мг в жировые основы вводили по типу суспензии, по типу истинного раствора в расплаве полиэтиленоксидов, в виде коллоидных растворов в основе твёрдый жир с лецитином. Для работы готовили модельные смеси.

У полученных модельных суппозиториев определяли температуру плавления, время полной деформации, температуру застывания, однородность на срезе и другие показатели.

С целью выбора оптимального носителя изучали высвобождение диклофенака из суппозиториев методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану в 50 мл боратного буферного раствора с рН 9,18, что близко по значению рН слизистой прямой кишки. Термостатировали при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Отбор проб в количестве 1 мл (для диклофенака) и 5 мл (для глюкозамина) проводили через 1 час, а затем через 2, 3, 6, 12, 24 часа с последующим восполнением объёма буферным раствором.

Количественное содержание диклофенака в диализате определяли методом УФ спектрофотометрии при длине волны 267 нм.

Для определения глюкозамина гидрохлорида использовали метод меркуриметрического титрования. Динамика высвобождения глюкозамина гидрохлорида и диклофенака из суппозиториев, приготовленных на различных основах, представлена на рис. 1.

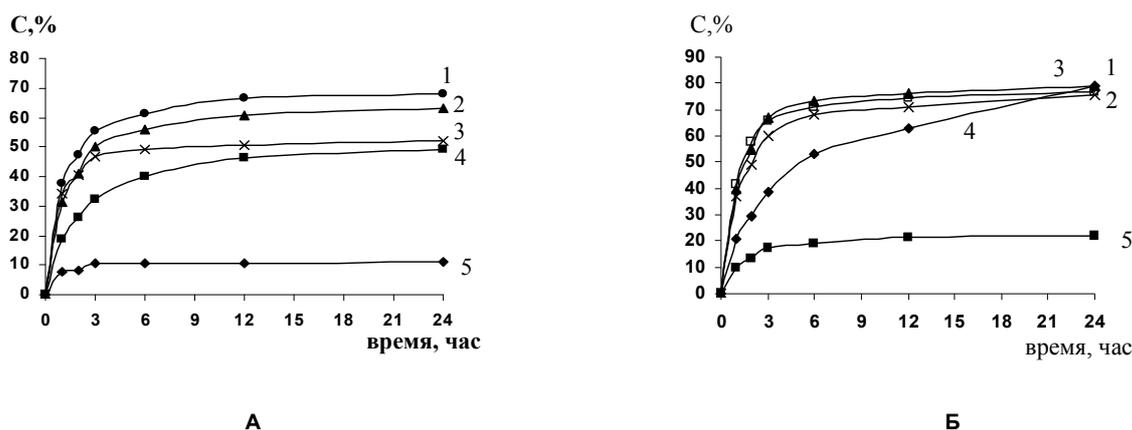


Рисунок 1 – Высвобождение диклофенака (А) и глюкозамина гидрохлорида (Б) из 1 – твёрдого жира, 2 – витепсола, 3 – масло какао, 4 – ПЭГ, 5 – КЖО

Как следует из рисунка, наиболее быстрое и полное высвобождение диклофенака происходит из суппозиториев на основе твёрдого жира.

Следующим этапом исследования был подбор вспомогательного вещества для улучшения таких характеристик, как полнота высвобождения, однородность распределения лекарственных веществ. С этой целью гото-

вили модельные смеси того же состава, в качестве основы использовали твёрдый жир, но кроме него были добавлены, исходя из данных литературы [3], вспомогательные вещества: эмульгатор № 1, димексид в качестве пенетратора, лецитин соевый в качестве солюбилизатора. Температура плавления полученных суппозиторий при этом практически не изменялась и находилась в пределах  $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Диализ и количественное определение высвободившегося диклофенака и глюкозамина гидрохлорида проводили по методике, описанной выше.

Изучение динамики высвобождения диклофенака и глюкозамина гидрохлорида из модельных суппозиторий показало, что максимальное количество исследуемых веществ определяется в диализате при использовании в качестве солюбилизатора лецитина. При приготовлении суппозиторий на основе твёрдого жира с добавлением 3% лецитина наблюдается растворение как диклофенака, так и глюкозамина, что позволяет увеличить точность дозирования по сравнению с введением лекарственного вещества по типу суспензии.

Технология суппозиторий состояла в следующем. Необходимое количество основы расплавляли на водяной бане при температуре  $40-50^\circ\text{C}$ , добавляли лецитин в количестве 3%, перемешивали до растворения лецитина. Частью полученной основы диспергировали предварительно измельчённые компоненты и тщательно перемешивали с остальной частью основы до полного растворения ингредиентов. Интенсивность перемешивания должна быть невысокой, поскольку полученная масса может вспениваться. Затем массу выливали в формы, предварительно смазанные мыльным спиртом, и помещали в холодильник до застывания.

Таким образом, экспериментально обоснованы и разработаны состав и технология ректальных суппозиторий диклофенака 50 мг с глюкозамина гидрохлоридом 500 мг на основе твёрдого жира с добавлением 3% лецитина в качестве солюбилизатора и эмульгатора.

#### Библиографический список

1. Сальникова, С.И. Гепатозащитные свойства D-глюкозамина / С.И. Сальникова, С.М. Дрогатов, И.А. Зупанец // *Фармакология и токсикология*. - 1990. - Т. 53, № 4. - С. 33-35.
2. Влияние глюкозамина на антиэкссудативный эффект нестероидных противовоспалительных свойств / И.А. Зупанец, С.М. Дрогатов, Н.В. Бездетко и др. // *Фармакология и токсикология*. - 1991. - Т. 54, № 2. - С. 61-63.
3. Состав, технология, анализ и изучение стабильности суппозиторий ортофена / Л.А. Будюкова, Т.С. Кондратьева, В.Д. Урибе-Эчеварриа М. и др. // *Фармация*. - 1989. - Т. 38, № 3. - С. 16-20.

УДК 615.45.16

**Н.А. Кондратьева, О.А. Блинова, С.Д. Марченко**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### Разработка технологии сухого экстракта из сбора противовоспалительного, ранозаживляющего и антимикробного действия

Составление сборов из лекарственных растений, обладающих противовоспалительным, ранозаживляющим, антимикробным и др. действиями в настоящее время остаётся актуальной задачей. Относительная безопасность применения позволяет гораздо шире, чем синтетические, рекомендовать их для симптоматического, профилактического, продолжительного лечения или безрецептурного применения. Перспективным направлением является также перевод сборов в сухие экстракты, которые позволяют выделить максимальное количество биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного растительного сырья, обеспечивают точность дозирования, технологичность изготовления лекарственных форм, увеличивают их срок годности [2].

Важной особенностью ряда препаратов из лекарственных растений, преимущественно галеновых, является то, что они содержат значительное количество биологически активных веществ, обладающих разной степенью выраженности лечебных свойств, и эти свойства могут существенно усиливаться или нивелироваться при их сочетании. Лечебный эффект комбинации лекарственных растений не является алгебраической суммой эффектов каждого из компонентов сбора из-за возможной разнонаправленности действия некоторых из них или взаимного потенцирования [5].

Известно, что при совместном применении календулы лекарственной (*Calendula officinalis L.*) и ромашки аптечной (*Chamomilla recutita L.*) усиливается противовоспалительный, спазмолитический и ранозаживляющий эффект. Это вызвано тем, что противовоспалительное действие описываемых растений обусловлено частично азуленом, хамазуленом ромашки аптечной, флавоноидами календулы лекарственной, спазмолитический эффект обусловлен потенцированием действий апигенина, апинина и других веществ ромашки аптечной, эфирных масел календулы лекарственной, ранозаживляющий эффект усиливается благодаря сочетанному воздействию азулена ромашки аптечной, проазулена, витаминов. Земляника садовая (*Fragaria ananassa L.*) нормализует обмен веществ, обладает кровоостанавливающим, противовоспалительным действием, которое обеспечивается за счёт содержания полисахаридов и флавоноидов. Фиалка трёхцветная и полевая (*Viola tricolor L. Wittr. et V. arvensis Murr.*) оказывают противовоспалительное, регенерирующее, спазмолитическое, антисептическое, антиал-

аллергическое действие. Манжетка обыкновенная (*Alchemilla vulgaris* L.s.l.) обладает вяжущим, гемостатическим, диуретическим и ранозаживляющим эффектами. Очанка лекарственная (*Euphrasia officinalis* L.) оказывает выраженное противовоспалительное и вяжущее действие [1,3,4].

На основании литературных данных составлен сбор, обладающий противовоспалительными, ранозаживляющими и антимикробными свойствами, содержащий листья земляники садовой, шрот цветков ноготков лекарственных, траву фиалки, траву манжетки обыкновенной, траву очанки лекарственной и цветки ромашки аптечной. Соотношение компонентов выбрано согласно фармакологическим свойствам лекарственных растений и с целью коррекции некоторых побочных эффектов.

Целью настоящей работы являлась разработка технологии сухого экстракта из составленного сбора.

Экстракт получали методом дробной мацерации. При разработке технологии сухого экстракта изучено влияние на выход БАВ вида экстрагента, измельченности сырья, соотношения сырья и экстрагента, температуры, кратности и продолжительности экстракции. В качестве экстрагента выбрана вода очищенная при температуре 85-90°C, в соотношении 1:10. Сушку осуществляли в вакуум-сушильном шкафу.

Полученный экстракт представляет собой гигроскопичный аморфный порошок темно-коричневого цвета, со специфическим запахом и горьковатым вкусом. Он растворим в горячей воде (70°C), мало растворим в 96% спирте этиловом, эфире и хлороформе. Потеря в массе при высушивании – 3,8-4,2%, содержание тяжелых металлов – не более 0,01%.

Качественный анализ показал наличие флавоноидов, полисахаридов, антоцианов, дубильных веществ, сапонинов, кумаринов. Сравнительный анализ нескольких серий экстракта показал идентичность содержания БАВ в сборе и экстракте (табл. 1).

Таблица 1 – Качественные реакции на БАВ

Качественная реакция	Результаты	
	Сбор	Экстракт
<b>Полисахариды</b>		
С 96%-ным спиртом этиловым	Хлопьевидный осадок	+
С тимолом и концентрированной кислотой серной	Оранжево-красное окрашивание	+
<b>Флавоноиды</b>		
Проба Синода	Малиновое окрашивание	+
С 2%-ным спиртовым раствором алюминия хлорида	Желто-зеленая флюоресценция	+
<b>Антоцианы</b>		
С ацетатом свинца	Синий осадок	+
<b>Дубильные вещества</b>		
С раствором желатина	Белые хлопья	+
С 1%-ным раствором хинина гидрохлорида	Аморфный беловатый осадок	+
<b>Сапонины</b>		
С концентрированной кислотой серной	Кирпично-красное окрашивание, переходящее в красно-фиолетовое и фиолетовое	+
Реакция пенообразования	Устойчивая пена	+
<b>Кумарины</b>		
Лактонная проба	Осадок	+
Образование азокрасителя	Ярко-оранжевое окрашивание	+

Таким образом, получен сухой экстракт, отвечающий требованиям НД и разработаны методики качественного и количественного определения флавоноидов спектрофотометрическим методом в пересчете на рутин и полисахаридов гравиметрическим методом.

#### Библиографический список

1. Бурцева, И.В. Фармакогностическое изучение шрота цветков ноготков после получения настойки: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / И.В. Бурцева. – Пермь, 2004. – 22 с.
2. Фитотерапия с основами клинической фармакологии / Под общ. ред. В.Г. Кукеса. – М.: Медицина, 1999. – 192 с.
3. Петухова, О.В. Фармакогностическое изучение листьев земляники лесной и садовой региона Урала: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / О.В. Петухова. – Пермь, 2003. – 23 с.
4. Смирнова, М.М. Стандартизация травы фиалки и экстракта сухого, полученного на его основе: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / М.М. Смирнова. – Пермь, 2004. – 23 с.
5. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фармакология: Руководство для врачей / С.Я. Соколов. - М.: Мед. инф. агентство, 2000. – 976 с.

УДК 615.012

Т.В. Косарева, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, С.Н. Суслина

Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

### Разработка технологии нанесения плёночной оболочки на ядра таблеток кислоты ацетилсалициловой

С целью защиты слизистой оболочки желудка от воздействия кислоты ацетилсалициловой, в частности, при долговременном употреблении с целью профилактики тромбоза, таблетки покрывают оболочкой, растворяющейся в кишечнике.

Нами были разработаны составы ядер таблеток кислоты ацетилсалициловой, а также состав и технология нанесения плёночных покрытий.

Покрытие таблеток кислоты ацетилсалициловой кишечнорастворимой оболочкой используется в следующих целях: снижение ulcerогенного эффекта препарата, локализация терапевтического действия в определённом отделе желудочно-кишечного тракта (верхние отделы кишечника), защита таблетки от внешних факторов среды (ударов, истирания и др.), защита таблетки от воздействия окружающей среды (свет, влага, кислород и углекислота воздуха), улучшение товарного вида таблеток.

Растворяющиеся в кишечнике и медленно высвобождающиеся формы имеют дополнительное преимущество, заключающееся в том, что при долговременной терапии они лишь в минимальной степени ингибируют системный синтез простагландинов при полной ингибиции тромбоцитарной циклооксигеназы. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению побочных эффектов [2].

Процесс растворения энтеросолюбильных оболочек в организме обусловлен воздействием на них солибилизирующих веществ, содержащихся в кишечном соке.

Покрытия наносили в псевдооживленном слое в установке Uni-glatt, Германия. В качестве основы для кишечнорастворимого покрытия использовали следующие полимеры – Eudragit L 100-55, Kollicoat MAE 30DP, Акрил-ИЗ. Кишечнорастворимые покрытия выдерживают (2-4 ч и более) воздействие желудочного сока, что позволяет таблеткам пройти в неизменённом виде через желудок; в кишечном же соке они распадаются в течение 1 ч, обеспечивая высвобождение лекарственного вещества в кишечнике [3,4].

Оптимальные показатели для нанесения покрытий: температурные параметры, параметры нагнетаемого давления, величины загрузки бака и скорости подачи плёнкообразователя, при которых таблетки равномерно покрываются и не слипаются, были подобраны экспериментально: температура входящего воздуха 60°C, температура выходящего воздуха – 44°C, давление – 1,6 бар, скорость подачи покрытия – 4,4 мл /мин, время нанесения покрытия – 60 минут. В процессе нанесения оболочки определяли прирост средней массы таблеток.

Для покрытых оболочками таблеток проводили тест «Растворение».

Результаты теста растворение для готовых таблеток определялись методом спектрофотометрии на приборе марки Shimadzu UV-1700 uv-visible spectrophotometer, Япония. Оптическую плотность измеряли при длине волны 230 нм, параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора кислоты ацетилсалициловой [1].

Наилучшие результаты теста «Растворение» показали таблетки, покрытые полимером Акрил-ИЗ.

В течение 60 минут высвобождение кислоты ацетилсалициловой из таблеток, покрытых полимером Акрил-ИЗ, составило:

Кислота ацетилсалициловая (0,1 М кислоты хлороводородной) – 4,6%

Кислота ацетилсалициловая (фосфатный буфер, pH 6,8) – 99,2%

В результате проведённых исследований нами разработана оптимальная технология нанесения плёночного кишечнорастворимого покрытия на ядра таблеток кислоты ацетилсалициловой. Также предложены условия проведения теста растворение на основании изучения кинетики высвобождения кислоты ацетилсалициловой из таблеток. Результаты проведённых исследований использованы для создания проекта фармацевтической статьи предприятия.

#### Библиографический список

1. Граковская, Л.К. Распадаемость и растворимость таблеток как характеристика их доброкачественности / Л.К. Граковская // Химико-фармацевтический журнал. – 1974. - № 2. – С. 36-38.
2. Остроумова, О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / О.Д. Остроумова // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 5. – С. 17-19.
3. Полимеры в фармации / Под ред. А.И Теңовой, М.Т. Алюшина. - М.: Медицина, 1985.
4. Коллидон, поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности / Под ред. К.В. Алексеева. - М.: BASF, 2001. - 310 с.

УДК 615.322'453.6.014.21.07

Л.Г. Кривошапкина, В.И. Погорелов, В.А. Северцев

ООО Фармацевтическая фирма «Сантэ», г. Якутск

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

**Исследования по разработке технологии таблеток толокнянки экстракта**

В рамках реализации программы по организации фармацевтического производства в Республике Саха (Якутия) было проведено широкомасштабное исследование запасов растительного сырья, произрастающего в республике, и выявлена категория дикорастущих лекарственных растений, пригодных для промышленной заготовки без ущерба экосистемам. К данной категории отнесено 44 вида. С учётом сырьевой базы планируется создание фармацевтического предприятия по выпуску суммарных фитопрепаратов в виде твёрдых и жидких лекарственных форм [1].

Одним из видов сырья, заготовка которого в промышленных масштабах не нанесёт вреда видовому разнообразию и природным ресурсам Республики Саха (Якутия), являются толокнянки листья.

Для получения сухого экстракта толокнянки использовали метод дробной мацерации. Сырьё измельчённо-стью 1-2 мм заливали 70% спиртом этиловым в соотношении 1:10, процедуру повторяли ещё дважды. Полученные извлечения объединяли и сгущали, сушку экстракта осуществляли под вакуумом при температуре не выше 50°C.

Оптимальной лекарственной формой сухого экстракта толокнянки являются таблетки. С целью выбора оптимальных условий таблетирования и разработки технологической схемы получения таблеток необходимо было решить следующие задачи: выбрать оптимальный состав вспомогательных веществ, изучить технологические характеристики гранулята, выбрать оптимальный режим таблетирования.

Порошок сухого экстракта толокнянки представляет собой лёгкую сыпучую массу тёмно-коричневого цвета. Низкая насыпная масса порошка, малая сыпучесть и высокая гигроскопичность не позволяют использовать метод прямого прессования из-за возможных больших колебаний в средней массе таблеток. В связи с этим нами опробован метод влажного гранулирования. Целью грануляции было изменение технологических свойств экстракта толокнянки сухого: увеличение насыпной массы, сыпучести и в конечном счете получение достаточно прочных таблеток. В качестве вспомогательного вещества, выполняющего роль внутреннего влагопоглотителя (стабилизатора влажности) и одновременно средства, улучшающего распадаемость таблеток и гранул, выбран крахмал картофельный, высушенный до влажности не более 2%, который добавлялся в количестве 25% от массы экстракта. В качестве наполнителя выбрана целлюлоза микрокристаллическая.

В качестве увлажнителей для влажного гранулирования нами опробованы: вода очищенная, спирт этиловый 50%, спирт этиловый 96%, 1% раствор метилцеллюлозы (МЦ), 1% раствор МЦ в 50% спирте этиловом. Последний раствор получали разбавлением 2% водного раствора МЦ рассчитанным количеством 96% спирта. Полученный гранулят исследовался по следующим показателям: влажность, насыпная масса, сыпучесть, угол естественного откоса, гранулометрический состав (количество отсева размером менее 0,25 мм).

Для получения таблеток с заданной массой важно, чтобы основная часть гранулята имела определённый размер гранул, т.е. имело место постоянство гранулометрического состава. Использование гранулирующих агентов с недостаточной склеивающей способностью не позволяет получить гранулят с достаточно близкими размерами частиц, т.к. они легко разрушаются. Прочность гранулята оценивали по количеству отсева (в %) по отношению к общему количеству гранулята. Результаты определений представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Технологические характеристики гранулятов, полученных с различными увлажнителями**

Наименование показателя	Наименование увлажнителя				
	Вода	50% спирт	96% спирт	1% р-р МЦ	1% р-р МЦ в 50% спирте
Потеря в массе при высушивании, %	5,6±0,2	1,8±0,1	1,4±0,1	5,3±0,2	2,1±0,1
Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	0,73	0,62	0,58	0,72	0,69
Сыпучесть, г/сек	8,2	6,4	6,2	8,1	7,6
Угол естественного откоса, град.	38	36	40	34	36
Количество отсева менее 0,25 мм, %	2,4±0,2	8,4±2,2	12,0±3,0	2,4±0,2	3,3±0,8

Как следует из табл. 1, оптимальными технологическими свойствами обладает гранулят, полученный при увлажнении водой, т.к. он имеет наибольшую насыпную массу, лучшую сыпучесть и наименьшее количество отсева.

В качестве смазывающего вещества был использован магния стеарат.

Таким образом, таблетки сухого экстракта толокнянки имеют следующий состав [2]:

<i>Сухой экстракт толокнянки</i>	<i>0,2500</i>
<i>Целлюлоза микрокристаллическая</i>	<i>0,1013</i>
<i>Крахмал</i>	<i>0,0633</i>
<i>Стеарат магния</i>	<i>0,0127</i>
<i>Сорбит</i>	<i>0,0127</i>

Технологическая схема производства таблеток экстракта толокнянки с учётом санитарной подготовки производства, подготовки сырья и оборудования показана на рис. 1.



Рисунок 1 – Технологическая схема производства таблеток экстракта толокнянки сухого

## Библиографический список

1. Кривошапкина, Л.Г. Структурно-функциональная модель организации фармацевтической промышленности в Республике Саха (Якутия) / Л.Г. Кривошапкина, П.В. Лопатин // Человек и лекарство: Тез. докл. XII Рос. нац. конгр. - М., 2005. - С. 765.
2. Северцева, О.В. Стандарт качества лекарственного средства. ФСП «Толокнянки таблетки» / Северцева О.В., Болотнова Л.В., Кривошапкина Л.Г. - М.: ООО «Фармапол», 2002.

УДК 615.453.6.014.21'474

А.В. Кузнецов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Этапы исследований по выбору связывающих вспомогательных веществ в производстве таблеток

С целью обеспечения целостности таблеток при их упаковке, транспортировке и хранении ГФ XI регламентирует их качество по показателю «прочность», которую определяют по истираемости (потере в массе в % после вращения в фриабриляторе).

Прочность таблетки находится в прямой зависимости от двух факторов – прессуемости таблетлируемого материала и усилия (давления) прессования. Изучению и оптимизации параметров, влияющих на прессуемость порошкообразных веществ (формы и размеры частиц, гидрофильности и электропроводимости частиц), уделяется большое внимание. Этим исследованиям посвящены труды Е.Е. Борзунова, М.В. Штейнгарта и др. учёных. Наиболее эффективным технологическим приёмом повышения прессуемости порошкообразных лекарственных веществ (ЛВ) является введение в таблетлируемый материал вспомогательных веществ (ВВ), обладающих связывающей (склеивающей) способностью [1,3].

Настоящая работа посвящена систематизации данных литературы, дополненных собственными исследованиями, с целью поэтапной оптимизации выбора типа и количества раствора связывающего ВВ в исследованиях по таблетированию.

Выбор связывающего ВВ в каждом случае разработки технологии таблеток должен быть теоретически и экспериментально обоснован, в противном случае, например, очень прочные таблетки могут не соответствовать НД по показателю «распадаемость». Определяющим при выборе связывающего вещества является способность порошкообразных ЛВ к прессованию. Исходя из этого, Борзунов Е.Е. путём определения прессуемости и структурно-механических свойств ЛВ, а также оценки связывающей способности ряда ВВ дал рекомендации по применению последних (табл. 1).

Таблица 1 – Рекомендуемые группы связывающих веществ в зависимости от свойств ЛВ

Свойства	Структурно-механические типы	Группы связывающих веществ
Высокопластичные малоупругие	4-5	Слабосвязывающие (декстрин, Na-КМЦ)
Среднепластичные упругие	2-3	Среднесвязывающие (крахмальный клейстер)
Малопластичные высокоупругие	0-1	Прочносвязывающие (МЦ, ОПМЦ, ПВС)

Таким образом, на первом этапе исследований по выбору оптимального связывающего ВВ целесообразно определить, к какому структурно-механическому типу оно относится, и в результате прогнозировать использование одной из указанных групп ВВ (что позволит значительно сократить эксперимент).

На следующем этапе необходимо определить оптимальный тип увлажнителя.

Таблица 2 – Результаты определения влияния типа увлажнителя на технологическое качество таблеток

Исследуемые ЛВ	Обобщённый критерий качества (Д)		
	Вода очищенная	Спирт этиловый 90%	Спирт этиловый 40%
Амиксин	0,40	0,76	0,54
Анаприлин	0,79	0,57	0,65
Анальгин	0,44	0,40	0,41
Глицирам	0,39	0,82	0,49
Фтивазид	0,38	0,49	0,42

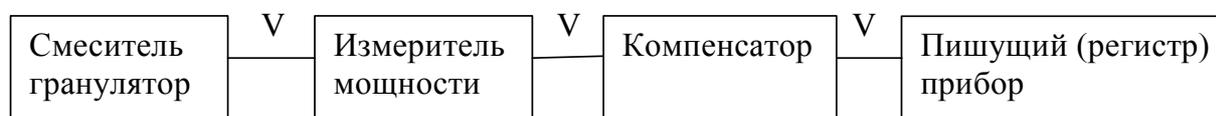
Влияние типа растворителя (для связывающих веществ) рассмотрим на следующем фрагменте проведённых исследований. Из модельных ЛВ с различной степенью фильности в одинаковых условиях с использовани-

ем предварительного влажного гранулирования (вода очищенная и спирт этиловый) прессовали таблетки. Сравнительную оценку таблеток проводили с помощью рассчитанных значений обобщённых критериев качества (чем выше его значение, тем лучше технологическое качество таблеток) [2].

Как видно из анализа представленных данных, в зависимости от типа увлажнителя значения  $D$  изменяются значительно; для субстанции амиксина, глицирама, терисерпа и фтивазида оптимальными следует считать спирт этиловый 90%; для анаприлина и анальгина – воду очищенную. То есть, для веществ с гидрофильными свойствами предпочтительны водные растворы, а для гидрофобных и гигроскопичных – спиртовые растворы. Однако следует учитывать, что спирт этиловый относится к группе пожароопасных и труднорегенируемых в условиях таблеточного производства растворителей, поэтому его используют только при невозможности применения других связывающих растворов.

На следующем этапе необходимо определить оптимальное количество раствора связывающего ВВ. Лабораторные методы определения оптимального количества жидкой фазы, основанные на изучении удельной поверхности порошкообразных веществ, плотности жидкости и таблетуемого материала, достаточно сложны и не включены в технологическую схему производства таблеток.

Для определения оптимального количества жидкой фазы нами было изучено её влияние на изменение пластичности увлажняемого материала с помощью следующей блочной схемы:



Порошкообразное ЛВ загружают в смеситель, включают привод и порциями добавляют раствор связывающего вещества, при этом измеряют потребляемую приводом электроэнергию ( $W$ ), изменение которой регистрируется самописцем в течение всего процесса увлажнения. С помощью компенсатора отделяется электроэнергия, потребляемая при холостом ходе привода. Измеренная таким образом, она является количественной оценкой усилия крутящего момента. В зависимости от количества жидкой фазы изменяются реологические свойства массы и соответственно усилия для её перемешивания.

В качестве примера, на рис. 1 приведена кривая потребления мощности при увлажнении кислоты ацетилсалициловой водой очищенной.

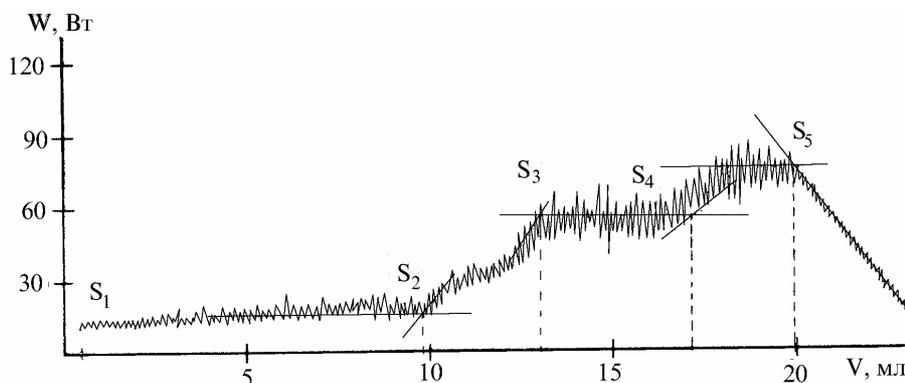


Рисунок 1 – Кривая потребления мощности при увлажнении кислоты ацетилсалициловой водой

Из анализа построенной кривой потребления мощности следует, что процесс, в зависимости от соотношения твердой и жидкой фаз, состоит из пяти этапов.

На первом этапе ( $S_1$ - $S_2$ ) происходит смачивание порошкообразного вещества без возрастания потребления мощности. Этот этап соответствует выравниванию влажности, так как при добавлении увлажнителя вещество подвергается воздействию микроклимата с относительной влажностью 100%.

Только на втором этапе ( $S_2$ - $S_3$ ) достаточно жидкости для образования мостиков между частичками вещества. Этот этап отличается сильным возрастанием потребления мощности. На третьем этапе ( $S_3$ - $S_4$ ) потребление мощности переходит в пологую область, соответствующую дальнейшему заполнению пористого объема между частичками увлажняемого материала. На четвертом этапе ( $S_4$ - $S_5$ ) поры и капилляры частиц вещества полностью

заполняются увлажнителем, что ведёт к дальнейшему возрастанию потребления мощности. На границе четвёртого и пятого этапов достигнуто максимальное насыщение влагой всего материала ( $S_5$ ). Этот этап соответствует понятию максимальное или критическое влагосодержание, т.к. дальнейшее добавление жидкой фазы приводит к переходу системы из состояния пластифицированной массы в суспензионное.

Поскольку количество жидкой фазы, приводящей к критическому влагосодержанию, с помощью блочной схемы легко фиксируется, то значение критической влажности использовали в качестве критерия увлажнения. Было доказано, что оптимальное количество связывающих растворов составляет 86-90% от значения критического влагосодержания. Такой подход позволяет контролировать в производственных условиях процесс увлажнения инструментальным методом.

В результате проведённых исследований показана мотивация поэтапного эксперимента при выборе связывающих ВВ для производства таблеток – определение прессуемости и структурно-механического типа таблетлируемого материала, подбор соответствующей группы связывающих веществ, определение природы увлажнителя и количества раствора связывающего вещества.

#### Библиографический список

1. Evaluation and comparison of a moist granulation technique to conventional methods / Railkar Aniruddha M. Schwartz Joseph B. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* - 2000. - V. 26, № 8. - P. 885-889.
2. Кузнецов, А.В. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с использованием предварительного гранулирования / А.В. Кузнецов // *Фармация.* - 2002. - № 6. - С. 27-29.
3. Compressible binders / Zhang Yeli, Chakrabarti Siby // *Chem. Plants + Process.* - 2004. - V. 37, № 1. - P. 67-68.

УДК 615.2/.3:547.022:541.2].001.24

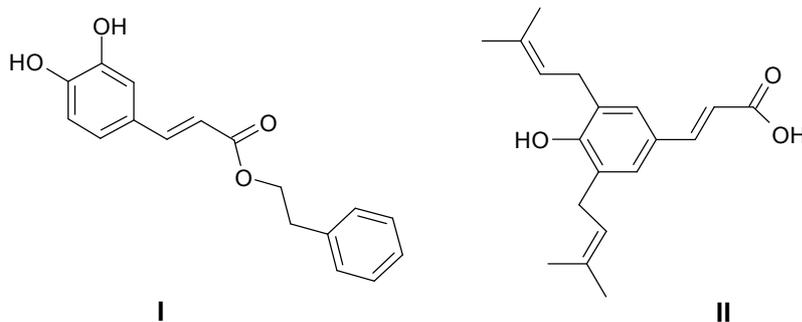
Л.С. Кузнецова, Ю.И. Кривко, А.В. Погребняк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Описание механизма адсорбции действующих веществ прополиса на поверхности кристаллов цинка оксида и талька

Проблема описания биологической активности и физико-химических свойств многокомпонентных препаратов представляет собой нетривиальную задачу. Успешные попытки осуществить прогнозирование фармакологического эффекта сложных смесей предпринимались нами ранее [1].

Интерпретация противовоспалительного эффекта прополиса может стать более ясной, если привлечь сведения об активности его отдельных компонентов [2]. Среди последних важнейшими являются два соединения: фенетиловый эфир кофейной кислоты (I) и артипиллин (II):



Вещество I ингибирует липоксигеназный цикл арахидоновой кислоты, который предшествует развитию воспаления [3]. Также известно, что эфир обладает противораковым, противомутагенным и иммуномодуляторным действием. В свою очередь артипиллин имеет выраженную противовоспалительную и противораковую активности [4].

В связи с вышеизложенным, для модельного описания процесса адсорбции компонентов прополиса на цинка оксиде и тальке были выбраны основные действующие вещества I и II. Первый этап исследования состоял в построении поверхности кристаллов цинка оксида и талька. Применялся стандартный метод расчёта по процедуре “Cleave surface”, входящей в комплекс моделирования веществ и материалов “Accelrys Materials Studio Modeling ©” (Великобритания), свободный для использования в академических целях.

Для инициации расчёта использовалось кристаллографическое описание элементарных ячеек обоих веществ, любезно предоставленное нам сотрудниками факультета геологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Процесс формирования поверхности талька иллюстрируется на рис. 1 (слева –

элементарная ячейка, справа – поверхность кристалла). Процесс формирования поверхности цинка оксида показан на рис. 2.

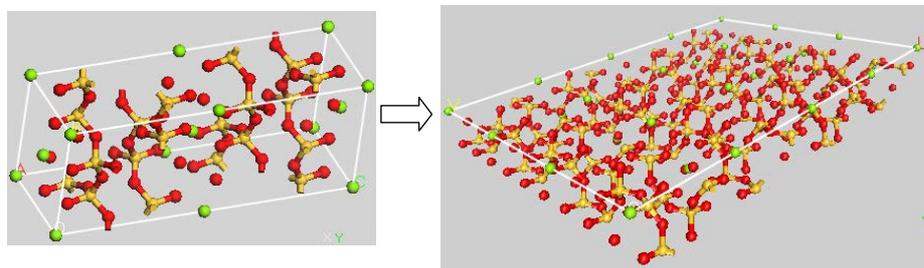


Рисунок 1 – Формирование поверхности кристалла талька

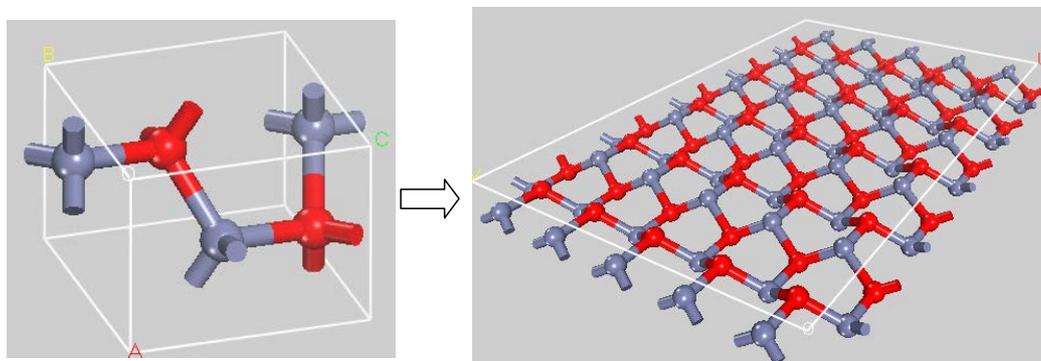


Рисунок 2 – Формирование поверхности кристалла окиси цинка

Второй этап работы заключался в проведении процедуры докинга молекул I и II к сформированной поверхности кристаллов. Стартовое положение задавалось случайным образом (в пределах границ «посадочной площадки»). Оптимальное положение адсорбата определялось по минимуму на поверхности потенциальной энергии для 294 и 348 возможных положений эфира кофейной кислоты на поверхностях цинка оксида и талька соответственно. Для артипилина аналогичные цифры составили 567 и 758. Ван-дер-ваальсова модель результата докинга вещества I (выделено светлым тоном) на поверхности цинка оксида показана на рис. 3. Энергия взаимодействия (образования комплекса) составляет 7,4 ккал.

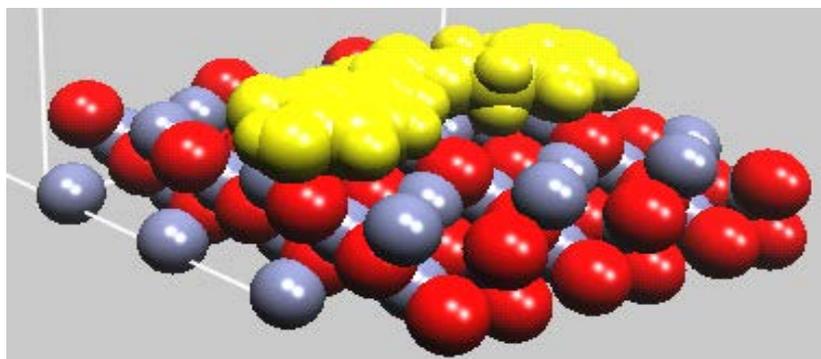


Рисунок 3 – Результат докинга вещества I на поверхности цинка оксида

Таким образом, впервые осуществлено численное моделирование процесса адсорбции противовоспалительных компонентов прополиса на поверхности кристаллов цинка оксида и талька. С одной стороны, это является важным этапом в разработке более общей модели адсорбции лекарственных препаратов на вспомогательных веществах и материалах, а с другой – способствует более ясному пониманию экспериментаторами механизмов сложных технологических процессов.

#### Библиографический список

1. Погребняк, А.В. Теоретический метод прогнозирования биологической активности суммарных растительных препаратов на основе алгоритма MATRIX / А.В. Погребняк // Хим.-фармац.журн. - 2004. - Т. 38, № 9. - С. 19-22.
2. Burdock, G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis / G.A. Burdock // Food Chem. Toxicol. - 1998. - Vol. 36. - P. 347-363.
3. Natarajan, K. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B / K. Natarajan // Proc. Natl. Acad. Sci. - 1996. - Vol. 93. - P. 9090-9095.
4. Matsuno, T. Preferential cytotoxicity to tumor cells of 3, 5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid (artipillin C) isolated from propolis / T. Matsuno // Anticancer Res. - 1997. - Vol. 17(5A). - P. 3565-3568.

УДК 615.322:582.912

Л.А. Кумышева

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Разработка и стандартизация лекарственных препаратов для лечения желудочно-кишечных заболеваний

Необходимость разработки и совершенствования лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, в том числе предназначенных для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний, является необходимой и своевременной проблемой. Для этой цели могут быть использованы различные многокомпонентные сборы, например, матричный сбор 1 (МС-1). Лекарственные растения, входящие в его состав, являются официальными и включены в сбор на основании известного из литературных источников спектра их фармакологических свойств: энтеросорбция (антиоксидантное и антигипоксантное (рябины плоды, чеснок и березы листья), противовоспалительное, регенерирующее, противоэрозийное и язвозаживляющее действие на слизистую ЖКТ (полисахариды подорожника листьев, шиповника плоды, листья и цветки, фиалки трава, крапивы листья), компоненты, улучшающие микроциркуляцию в стенках желудка (чеснок), регенерация пристеночного слизистого слоя ЖКТ (солодки корни), антиканцерогенное (шиповник и чеснок), нормализация функции эндокриноцитов (полыни трава и листья), антигельминтное (полынь), общеукрепляющее действие (лимонника китайского плоды, пектин цитрусовый), повышение переваривающей способности ЖКТ.

Такой спектр активности делает МС-1 перспективным лекарственным сырьём для получения препаратов для лечения диареи, сопровождающейся метеоризмом, дисбактериозом, кишечными кровотечениями. Ассортимент препаратов такой направленности действия весьма ограничен, а растительные средства представлены в основном в виде фасованного лекарственного сырья, в том числе и компонентов МС-1.

Для решения поставленных задач выполнены комплексные фитохимические, технологические, биофармацевтические и фармакологические исследования. В качестве объекта изучения использованы образцы МС-1 промышленной заготовки в виде фасованного измельчённого сырья и выращенного в ботаническом саду Пермской ГФА. Используемые образцы полностью соответствовали требованиям существующей нормативной документации.

Проведён анализ состояния исследований по фитопрепаратам антидиарейного действия. Приведены сведения о химическом составе компонентов МС-1, использовании сырья в официальной и народной медицине. Показана необходимость исследований по разработке технологии лекарственных препаратов МС-1 с целью их использования в медицинской практике.

Экспериментально обобщены результаты по разработке и стандартизации лекарственных препаратов МС-1 (сиропов, капель и таблеток). При фитохимических исследованиях стандартизация сырья по фенольным веществам проведена по модифицированной нами методике высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), отличающейся хорошей воспроизводимостью. Определение содержания флавоноидов в МС-1 проведено на 5 сериях сырья.

Представлены результаты по выбору метода экстракции суммы флавоноидов и получению суммарного извлечения. Установлено, что рациональными условиями экстрагирования полифенольного комплекса МС-1 являются дробная мацерация горячей водой (90°C), при соотношении сырья – экстрагента 1:10, размере частиц сырья от 0,5 до 5 мм. С целью внедрения лекарственного препарата в промышленное производство разработан ФСП на экстракт, применяемый в качестве полупродукта для приготовления сиропа, капель и таблеток.

При технологических исследованиях сиропов МС-1 выбраны корригенты, разработана технологическая схема. Проведена стандартизация полупродуктов, используемых в технологии сиропов и самих лекарственных

форм. Установлены нормы качества по содержанию полифенольных веществ, фруктозы, плотности, микробиологической чистоте и рН. Определён срок годности – 2 года.

При выборе вспомогательных веществ для таблеток с сухим экстрактом МС-1 установлено, что наилучшими технологическими характеристиками обладает состав, включающий лактозу, крахмал картофельный и кальция стеарат. Разработана технологическая схема получения таблеток с экстрактом МС-1, проведена стандартизация таблеток по содержанию суммы флавоноидов, основным технологическим показателем: средней массе, распадаемости, прочности и истираемости, установлен срок хранения таблеток – 3 года.

При фармако-токсикологическом изучении разработанных лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище показано, что сироп и таблетки не обладают токсичностью, оказывают спазмолитическое действие, уменьшают перистальтику кишечника крыс, способствуют формированию консистенции стула на фоне экспериментальной диареи. Установлена противовоспалительная и коагулирующая активность водного извлечения МС-1.

В результате проведённых исследований установлено, что препараты МС-1 на основе водного извлечения оказывают выраженное противодиарейное действие.

#### **Библиографический список**

1. Аносова, О.Г. Совершенствование анализа настоев и отваров, содержащих флавоноиды / О.Г. Аносова, М.В. Колпакова, Н.И. Минникова // *Фармация*. – 1994. – Т. 43, № 1. – С. 30-34.
2. Беликов, В.В. Методы анализа флавоноидных соединений / В.В. Беликов, Н.С. Шрайбер // *Фармация*. – 1997. – № 1. – С. 66-71.
3. Беликов, В.В. Избирательный метод анализа флавоноидов в фитохимических препаратах / В.В. Беликов, Т.В. Точкова, Н.Г. Колесник // *Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: Тез. докл. науч. конф.* - М., 1991. - С. 15-16.
4. Окорочков, А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения. - 2-е изд., перераб. и доп. / А.Н. Окорочков. - М.: Мед. лит., 1999. - 560 с.

УДК 615.451.16'454.12.014.22.015

**Л.П. Лежнева, Л.С. Кузнецова, Л.П. Овчаренко**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Разработка лекарственных форм на основе фитокомплексов крапивы двудомной и сливы колючей с ранозаживляющим действием**

Перспективность использования крапивы двудомной в медицинской практике определяется содержанием в ней широкого набора биологически активных веществ различной природы [1]. С учётом этого, нами проведены технологические и фармакологические исследования, итогом которых служат два препарата из листьев крапивы: сок из свежесобранных листьев крапивы и максимально-очищенный хлорофилл.

Для стандартизации сока определены следующие показатели: сухой остаток не менее 25%; содержание дубильных веществ – не менее 1,5%; кислоты аскорбиновой – не менее 0,04%; суммы органических кислот – не менее 0,65%. Максимально очищенный хлорофилл из листьев крапивы двудомной должен содержать не менее 54% хлорофилла, а содержание влаги должно быть не более 40%.

Разработанные препараты по указанным выше показателям сохраняли стабильность в течение 1 года при комнатной температуре.

Принимая во внимание предлагаемую область применения указанных препаратов, для них определена рациональная лекарственная форма – мазь.

Исходя из водорастворимого характера сока крапивы, при изыскании рациональной мазевой основы были изучены гидрофильные и гидрофильно-липофильные носители. В состав исследуемых гидрофильных основ входили: натриевая форма бентонита, ПЭГ 1500, ПЭГ 300, натрий-КМЦ, желатин, глицерин, масло вазелиновое, вода очищенная. Компонентами гидрофильно-липофильных основ служили: эмульгаторы № 1 и Т2, моностеарат глицерина, спирты шерстяного воска, пентол, а также парафин, вазелин, глицерин, масло вазелиновое, вода очищенная. При проведении биофармацевтических исследований по определению оптимальной мазевой основы использовали микробиологический метод оценки высвобождения БАВ [3]. Предлагаемая мазь включает 10% сока крапивы, эмульсионные воски, вазелин, воду очищенную и рекомендуется как кровоостанавливающее, противовоспалительное, ранозаживляющее средство.

При разработке состава и технологии мази с максимально-очищенным хлорофиллом были изучены липофильные и липофильно-гидрофильные основы, учитывая свойства препарата. Для проведения биофармацевтической оценки использовали методику, в которой модельной средой, характеризующей гидрофильно-липофильный баланс структур организма, служит система, состоящая из равных частей эмульсий прямого и обратного типа. На основании проведённых исследований рекомендуется следующий состав мази: препарата максимально-очищенного хлорофилла из листьев крапивы – 2 части; масла касторового – 78,4 части; глицерина мо-

ностеарата – 9,8 части; воды очищенной – 9,8 части. Доказана эффективность мази при лечении инфицированных ран.

Листья сливы колючей содержат комплекс активных веществ, из которых наибольший интерес, в фармакологическом отношении, представляют дубильные вещества, обладающие широким спектром активности [2].

Разработаны оптимальные условия экстрагирования листьев сливы колючей (метод двойной мацерации 8:2), позволяющие повысить выход суммы дубильных веществ из сырья. Проведена стандартизация сухого водорастворимого комплекса из листьев сливы колючей (влажность – не более 5%, содержание суммы дубильных веществ – не менее 15%, содержание тяжёлых металлов – не более 0,01%).

Разработана рациональная технологическая схема производства сухого водорастворимого комплекса из листьев сливы колючей. Учитывая высокую ранозаживляющую и противовоспалительную активность указанных соединений, предложена лекарственная форма – суппозитории для лечения геморроя. Проведено предварительное биофармацевтическое изучение суппозиториев, приготовленных на гидрофильных и липофильных основах. Нами были выбраны три основы: масло какао, бутирол и желатино-глицериновая основа.

Для биофармацевтической оценки наработано 5 серий суппозиториев. Выливание суппозиториев осуществляли с помощью разъёмных форм из полистерола, одно гнездо вмещало 3,5 г жировой основы. Содержание экстракта сливы колючей листьев сухого в одном суппозитории составляло 0,5 г. В суппозиторные основы масло какао и бутирол сливы колючей экстракт сухой вводили по типу суспензии, в желатино-глицериновую основу – по типу раствора.

Изучение динамики высвобождения дубильных веществ проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану в слабо-щелочную среду. Наиболее полное высвобождение суммы дубильных веществ обеспечивала желатино-глицериновая основа, которую на данном этапе технологических исследований можно считать рациональной. Определены показатели стандартизации лекарственной формы: качественный анализ, средняя масса и отклонение от неё, время растворения, содержание дубильных веществ.

Содержание дубильных веществ в суппозиториях, определяемое перманганатометрическим методом, составило от 0,077 до 0,081%.

На основании проведённых исследований показано, что суппозитории с экстрактом сливы колючей сухим на желатино-глицериновой основе соответствовали требованиям ГФ XI по основным показателям.

#### **Библиографический список**

1. Лежнева, Л.П. Крапива двудомная как источник ценных фармакологически активных веществ / Л.П. Лежнева, Э.Ф. Степанова // О.И. Хим.-фармац. производство. – 1995. – Вып. 8. – 29 с.
2. Начаслаева, Л.А. Разработка технологии производства экстракта толокнянки сухого и создание лекарственных форм на его основе: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Л.А. Начаслаева. – Улан-Уде, 1994. – 24 с.
3. Степанова, Э.Ф. Технологические исследования по расширению области использования крапивы двудомной в медицине / Э.Ф. Степанова, Л.П. Лежнева // Медлайн. – 2005. - № 6. – С. 43-44.

УДК 615.45.014.22'47.015:616.31

**Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, А.С. Саушкина, Л.И. Иванова, Э.А. Копылов, Н.И. Кулибаба, Т.Н. Ващенко**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Исследования по созданию стоматологических лекарственных плёнок с левомецетином и метилурацилом**

В комплексном лечении заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта широко применяют препараты, стимулирующие метаболические процессы, в частности, метилурацил. Метилурацил оказывает противовоспалительное действие, стимулирует репарационный процесс, является стимулятором лейкопоэза. Левомецетин обладает широким спектром действия и в сочетании с метилурацилом входит в состав мази «Левомеколь», которая используется для лечения гингивита и пародонтита в стадии обострения в виде аппликаций на марлевых салфетках ежедневно 1-2 раза в день [1].

Принципиально новым методом лечения и профилактики стоматологических заболеваний является использование биорастворимых лекарственных плёнок [2].

Целью исследований являлось создание пролонгированной лекарственной формы полифункционального действия – стоматологических лекарственных плёнок (СЛП) на полимерной основе с включением в них сока каланхоэ, метилурацила и левомецетина. Концентрацию препаратов в СЛП определяли, исходя из дозы для местного применения, поэтому в качестве терапевтической дозы для полимерных плёнок была избрана концентрация левомецетина 1%; метилурацила 2%; сока каланхоэ 10%. СЛП приготавливали методом полива.

Для получения СЛП, соответствующих требованиям НД, в качестве полимеров рассматривались метилцеллюлоза (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), а также композиции полимеров [3].

Биофармацевтические исследования СЛП проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану с контролем высвобождения спектрофотометрически. Антимикробную активность определяли методом диффузии в агар по зонам угнетения роста микроорганизмов. В качестве тест-культур использовали *St. aureus* (Макаров), *St. aureus* Wood-46, *St. aureus* 209-P, *St. aureus* Туре.

При разработке технологии СЛП необходимо было избрать способ введения левомицетина и метилурацила в растворы полимеров с учётом их физико-химических свойств. На основе экспериментальных исследований был избран растворный способ, позволяющий получить плёночную массу, в которой лекарственные вещества равномерно распределялись и не кристаллизовались в процессе высушивания. Попытка сократить время высушивания, используя предварительную сушку в сушильном шкафу при температуре не выше 60°C в течение 2-3-х часов, не дала позитивного результата, поэтому время высушивания составило 48 часов при комнатной температуре. Предварительное высушивание в сушильном шкафу приводило к появлению кристаллов на поверхности плёнок, неравномерной толщине, плёнки были жёсткими, легко ломались.

С учётом органолептических и технологических параметров: однородность плёнки, отсутствие пузырьков и эластичность, в качестве полимерной матрицы выбраны 10% раствор ПВС, 3% гель МЦ и 5% гель NaKMЦ с пластификатором глицерином в количестве 2,5%.

Изучение кинетики высвобождения метилурацила и левомицетина из СЛП методом диализа позволило предложить в качестве оптимальной полимерной матрицы 10% раствор ПВС, обеспечивающей как пролонгированное действие, так и наибольший процент высвобождения изучаемых лекарственных веществ из СЛП.

Антимикробная активность СЛП, приготовленных на избранных оптимальных матрицах-носителях препаратов, была достаточно выраженной, но практически не зависела от вида полимера, хотя зоны ингибирования роста микроорганизмов были несколько больше у СЛП, приготовленных на 10% растворе ПВС.

На рис. 1 и 2 представлены результаты определения скорости высвобождения левомицетина и метилурацила в зависимости от вида полимерной матрицы.

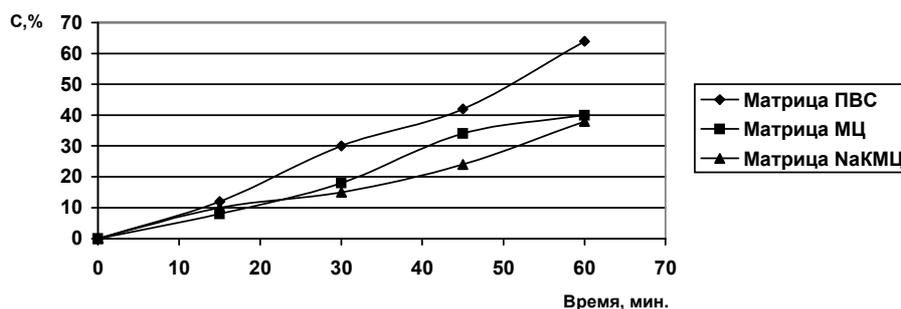


Рисунок 1 – Высвобождение левомицетина

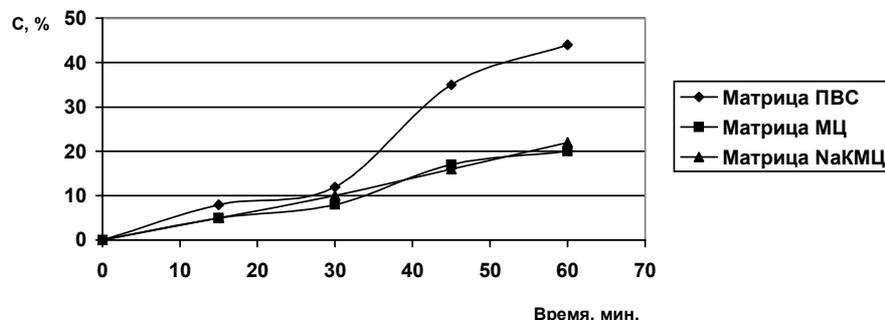


Рисунок 2 – Высвобождение метилурацила

Представленные на рис. 1 и 2 кривые свидетельствуют о том, что оптимальной матрицей-носителем метилурацила и левомицетина является 10% раствор ПВС.

Определены технологические параметры плёнок: толщина плёнок составляла 0,152-1,160 мм; время растворения – 60 мин; значение pH водного раствора – 6,60-7,30; остаточная влажность – 9,5%; средняя масса плёнки равнялась 0,1422 г.

При изучении дренажной способности СЛП установлено, что масса плёнки увеличивается более чем на 90%, что свидетельствует о наличии осмотической активности. Это свойство весьма значимо при лечении осложненного кариеса, гингивита средней тяжести, а также стоматитов, сопровождающихся гнойно-воспалительной стадией.

Оценка эффективности СЛП осуществлялась по состоянию десны с помощью индекса РАМ, а также использовали пробу Писарева-Шиллера, вакуумную пробу по Кулаженко. Визуальный осмотр позволял оценивать воспалительные явления в десне по следующим показателям: гиперемия, отёчность, глубина пародонтальных карманов, наличие в них гноя.

При лечении катарального гингивита, пародонтита лёгкой и средней тяжести положительный эффект: исчезновение гиперемии, отёчности, кровоточивости дёсен при дотрагивании, отмечался к 3-4 посещению. Положительная динамика в лечении подтверждалась индексом Писарева-Шиллера, который при первичном осмотре был /+ +/, а к концу лечения становился отрицательным, заметно снижался индекс РАМ.

Клинико-лабораторные исследования показали, что СЛП с левомецетином, метилурацилом и соком каланхоэ эффективны при лечении ряда заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, хотя значительного сокращения сроков лечения в сравнении с мазью «Левомеколь» не установлено, но число аппликаций сокращается вдвое.

Таким образом, разработан состав, технология и методики анализа СЛП с метилурацилом, левомецетином и соком каланхоэ.

Предложены реакции идентификации метилурацила и левомецетина в СЛП, методики определения количественного содержания лекарственных веществ в плёнках: спектрофотометрия при 258 и 278 нм с использованием модифицированного метода Фирордта.

#### **Библиографический список**

1. Максимовская, Л.Н. *Лекарственные средства в стоматологии* / Максимовская Л.Н., Рощина П.И. - М.: Медицина, 2000. – С. 100-101; 103-104.
2. *Опыт использования метилурацила в стоматологических лекарственных формах* / Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, Н.Г. Агеева, Н.В. Кузьмина // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов.* - Пятигорск, 2004. - Вып 59. - С. 119-120.
3. *Исследования по разработке состава, технологии и стандартизации пленок для лечения глубокого кариеса* / А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова, Т.Ф. Одегова, Г.А. Павлова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов.* – Пятигорск, 2005. - Вып. 60. – С. 95-96.

УДК 615.454.014.47.015.14'4

**Л.А. Мичник, О.В. Мичник**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Использование полисахаридов семян льна и тритерпеновых сапонинов мыльнянки в качестве вспомогательных веществ в технологии лекарственных плёнок**

Лекарственные плёнки позволяют повысить терапевтическую эффективность лекарственных средств, обеспечивая пролонгирование их действия, снижение количества приёмов, точность дозирования, уменьшение расхода лекарственных средств и т.д. Кроме того, применение их в виде трансдермальных терапевтических систем и в некоторых других случаях обеспечивает направленность действия лекарственных средств. Всё это делает разработку технологии лекарственных плёнок актуальной проблемой современной фармацевтической технологии.

При производстве лекарственных плёнок различного назначения в качестве вспомогательных веществ были использованы как природные, так и синтетические водорастворимые плёнкообразователи (коллаген, желатин, производные метилцеллюлозы, полисахариды семян льна) в качестве пластификаторов, солюбилизаторов – полиэтиленоксиды, твины, тритерпеновые сапонины мыльнянки и другие, а также консерванты и стабилизаторы, рекомендованные к медицинскому применению.

Часто вводимые в плёнки лекарственные вещества ограниченно растворяют в воде, что заставляет использовать солюбилизацию для их растворения. При мицеллообразовании существенное значение имеет поверхностная активность. Для определения поверхностного натяжения использовали полустатический метод наибольшего давления пузырьков на приборе Ребиндера. Для работы готовили серию водных суспензий ибупрофена, его растворов в полисахаридах семян льна, а также в смеси полисахаридов семян льна и тритерпеновых сапонинов мыльнянки. Расчёт поверхностного натяжения для исследуемых растворов проводили по уравнению

$\delta_x = K \times P_x$ , ( $P_x$  – перепад давлений для растворов). По полученным результатам построили изотермы зависимости поверхностного натяжения от концентрации водных растворов (рис. 1).

Характерный вид полученных кривых свидетельствует о наличии поверхностной активности у всех исследуемых объектов. Если в качестве растворителя использовался 1% раствор полисахаридов семян льна, поверхностная активность увеличивалась на 9%, при добавлении тритерпеновых сапонинов снижение поверхностного натяжения наблюдалось на  $14,0 \times 10^3$  Н/м, что позволяет рекомендовать исследуемые объекты в качестве соразтворителей для ибупрофена.

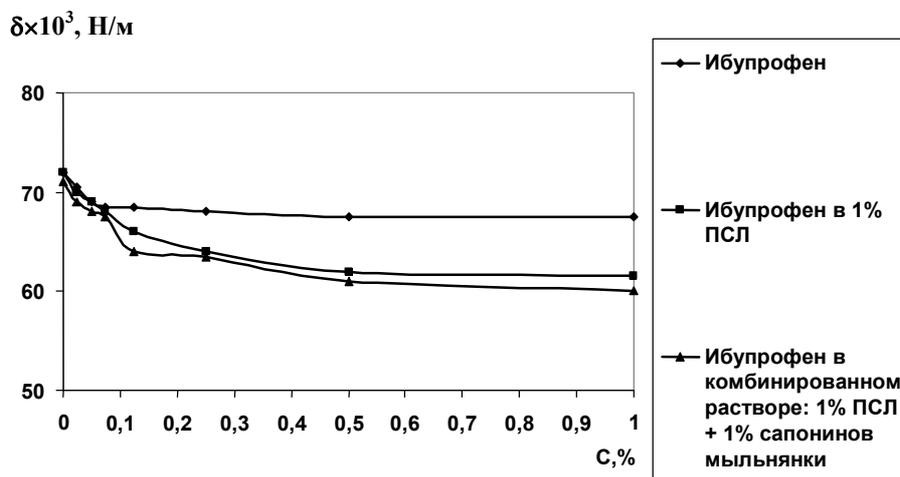


Рисунок 1 – Изотермы поверхностного натяжения различных систем с ибупрофеном

По результатам графической зависимости и перегибу кривой определена критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) водного раствора полисахаридов и сапонинов. Её величина находится в области концентраций в  $10^{-3}$ - $3 \times 10^{-2}$  (г/100 мг). Наличие ККМ, при которой начинается образование сферических мицелл ПАВ, позволяет предположить солубилизирующую способность полисахаридов и тритерпеновых сапонинов по отношению к ибупрофену, что даёт возможность повысить его биологическую доступность при использовании препаратов в форме лекарственной плёнки.

Определение солубилизирующей активности изучаемых объектов в отношении ибупрофена проводили гравиметрическим методом. Ибупрофен вводили соответственно в растворы полисахаридов, тритерпеновых сапонинов и их смесь. Результаты эксперимента приведены на рис. 2.

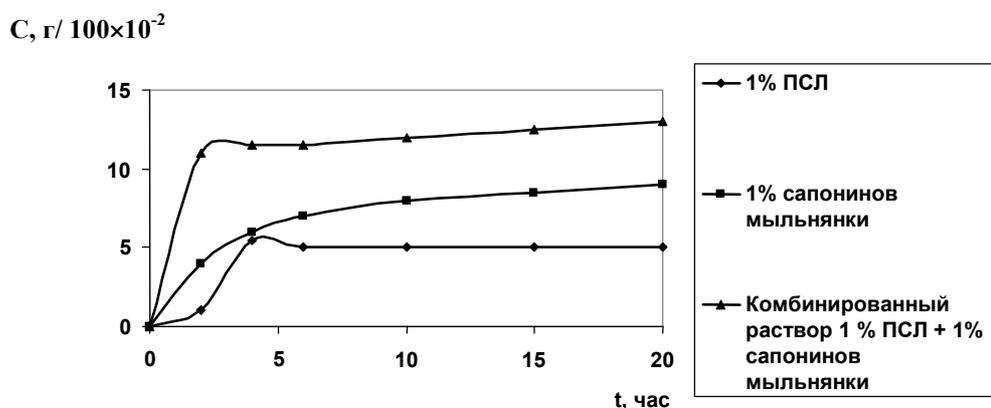


Рисунок 2 – Кинетика солубилизации ибупрофена в растворах ПСЛ и сапонинов мыльнянки

Проведённые исследования показали, что применение полисахаридов и тритерпеновых сапонинов значительно повышает растворимость ибупрофена. Однако солубилизирующая активность исследуемых соразтво-

рителей различна. Наибольший эффект наблюдается при использовании комбинированного раствора полисахаридов семян льна и сапонинов мыльнянки, концентрация раствора достигает  $13 \text{ г}/100 \text{ мл} \times 10^{-2}$ . Использование же однокомпонентных растворов проявляет меньший солубилизирующий эффект. Так, 1% раствор сапонинов мыльнянки солубилизирует ибупрофена на 27,3% меньше, чем комбинированный сорастворитель. При сравнении солубилизирующей активности полисахаридов и сапонинов отмечается большая активность по данному показателю у сапонинов на 45%.

Таким образом, использование полисахаридов семян льна и тритерпеновых сапонинов мыльнянки расширяет не только технологические аспекты (повышение растворимости, улучшение физико-химических характеристик), но и даёт возможность повысить биологическую доступность различных лекарственных плёнок, при одновременном наличии разностороннего фармакологического действия используемых сорастворителей.

#### Библиографический список

1. Исследования по разработке контрацептивных лекарственных пленок на основе природных и синтетических пленкообразователей / Л.А. Мичник, Л.Н. Дуккардт, О.В. Мичник, Е.Н. Антонова // Применение лекарственных пленок в практической медицине: Материалы I Республиканской научной конференции. - Тюмень, 1999. - С. 17-20.
2. Мичник, Л.А. Изучение возможности использования полисахаридов семян льна в качестве стабилизаторов гетерогенных систем / Л.А. Мичник, О.В. Мичник // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (55; 2000; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 2000. - С. 76-77.
3. Мичник, Л.А. Исследования по обоснованию технологии и состава гранул на основе полисахаридов семян льна и их поверхностно-активных свойств / Л.А. Мичник, Л.П. Мыкоц, О.В. Мичник // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы III Междунар. съезда. - СПб. - Пушкин, 1999. - С. 240-243.

УДК 615,451.16.012

М.В. Молчанов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Технологические исследования по разработке экстракта черники жидкого как промежуточного продукта при производстве сиропов

Проблема рационального использования сырьевых ресурсов и создания новых лекарственных форм с широким спектром физиологического действия в настоящее время приобретает первостепенное значение. Всё шире в медицинской практике используются препараты черники, что связано с содержанием в её плодах антоцианозидов. По данным различных авторов, эти вещества обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием, способствуют улучшению реологических свойств крови, способствуют укреплению стенки кровеносных сосудов, а также ускоряют восстановление обесцвеченного родопсина.

В связи с этим целью нашей работы является разработка технологии экстракта черники жидкого как промежуточного продукта при производстве сиропа черники.

Проведённые ранее исследования показали, что наилучшим экстрагентом, позволяющим извлечь максимальное количество антоцианов из сырья, является спирт этиловый 70%, причём при понижении рН данного экстрагента выход целевого продукта увеличивается [2]. Поэтому были испытаны экстрагирующие смеси, содержащие органические кислоты, которые могут быть полностью утилизированы организмом – это кислоты лимонная, щавелевая и янтарная. С этой целью сырьё заливали экстрагентом, содержащим соответствующую кислоту в концентрации 5%, настаивали при комнатной температуре с периодическим перемешиванием в течение трёх суток. Суммарное содержание антоциановых пигментов в полученных извлечениях определяли методом рН-дифференциальной спектрофотометрии [5]. Полученные данные показали, что наибольшее количество пигментов извлекается из сырья при подкислении экстрагента кислотой щавелевой. При использовании с этой же целью кислоты лимонной и кислоты янтарной выход антоцианов уменьшается соответственно на 23 и 41,9%, что указывает на зависимость экстрагирующей способности соответствующей кислоты от её силы.

По-видимому, это объясняется спецификой химического строения антоциановых пигментов. Известно, что для них характерно наличие положительного заряда в бензопирилеиловом ядре, в результате чего молекула существует в виде флавилиевого иона [4]. Поэтому, чем ниже рН, тем выше должна быть извлекаемость антоцианов. В связи с этим были рассчитаны константы ионизации каждой кислоты. Оказалось, что константа ионизации щавелевой кислоты составляет  $5,6 \times 10^{-2}$ , лимонной –  $8,9 \times 10^{-4}$  и янтарной –  $1,63 \times 10^{-5}$ . Естественно, что столь низкое значение константы ионизации для янтарной кислоты обуславливает слабую извлекаемость антоцианов. Так как приём внутрь щавелевой кислоты не желателен, учитывая ряд её побочных эффектов, для дальнейших исследований была выбрана кислота лимонная, которая обладает также консервирующим действием и препятствует выпадению кристаллов сахарозы в осадок.

Установлено, что максимальное количество антоцианов экстрагируется в том случае, когда экстрагент содержит 1% кислоты лимонной. Дальнейшее повышение её концентрации не оказывает существенного влияния

на выход пигмента из растительного материала. Таким образом, на основании экспериментальных данных, оптимальным экстрагентом для получения экстракта черники жидкого избран спирт этиловый 70%, содержащий 1% кислоты лимонной.

Для получения жидкого экстракта нами были определены технологические показатели сырья по методу, разработанному проф. Ю.Г. Пшуковым: коэффициент поглощения  $K_n=0,7 \text{ см}^3/\text{г}$ , коэффициент образования внутреннего сока  $K=0,59 \text{ см}^3/\text{г}$  и коэффициент увеличения объема  $Z=0,675 \text{ см}^3/\text{г}$ . Экспериментально установлено, что «зеркало» над сырьём на ступени экстракции образуется при коэффициенте съёма готовой продукции  $y=1,0 \text{ см}^3/\text{г}$ .

При таких условиях коэффициент распределения веществ на ступени экстракции составляет  $\eta=0,87$ . Данные о коэффициенте распределения веществ позволили провести теоретический поиск числа ступеней экстракции. Расчёты, проведённые с помощью программно-алгоритмического комплекса «GALEN» [3], показали, что только в батарее из шести диффузоров эффективность экстракции близка к исчерпывающей и составляет 82,49%.

Жидкий экстракт был получен методом противоточного многоступенчатого экстрагирования в батарее из шести перколяторов с завершённым циклом при экспозиции настаивания сырья с экстрагентом на ступенях экстракции, равной 8, 16, 8, 16, 8, 16 и соотношении фаз 1:1.

Анализ полученного жидкого экстракта показал, что содержание антоцианов в нём – не менее 1,2%, сухих веществ – не менее 18%, содержание спирта – не менее 55% [1].

Таким образом, в результате проведённых исследований выбран оптимальный экстрагент и предложена технология экстракта черники жидкого.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Погорелов, В.И. Определение технологических показателей с целью разработки оптимальной технологии получения экстракта черники жидкого / В.И. Погорелов, М.В. Молчанов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник науч. трудов. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 114.
3. Программно-алгоритмический комплекс решения задач производства жидких экстрактов / В.В. Верецагина, Л.З. Шауцукова, В.И. Погорелов и др. // Фармация. – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 21-22.
4. Танчев, С.С. Антоцианы в плодах и овощах / С.С. Танчев. – М.: Пищевая промышленность, 1980. – 304 с.
5. Antioxidant capacity as influenced by total phenolic and anthocyanin content, maturity, and variety of *Vaccinium species* / R.L. Prior, Cao G., Martin A. et al. // J. agr. Food Chem. – 1998. – Vol. 46, № 7. – P. 2686-2693.

УДК 65.332.012/.014:553.59

**В.Ю. Мясников, Е.В. Иванов, Е.И. Саканян**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Закономерности экстрагирования лекарственного растительного сырья в условиях низкочастотных пульсаций давления

Многие факторы, влияющие на скорость экстрагирования биологически активных веществ (БАВ) из растительного сырья (РС), изменяются с течением времени по весьма сложным закономерностям [1]. Для моделирования таких процессов удобно использовать стандартные характеристические и кинетические функции [2,3] – зависимости доли неизвлечённого компонента ( $\omega$ ) от безразмерного времени ( $\tau$ ), преобразованные к виду, инвариантному или приблизительно инвариантному относительно концентрации извлекаемого компонента  $C$  и температуры  $T$  [2,3]. В монографии [3] первоначальную обработку экспериментальных данных по кинетике растворения и экстрагирования рекомендовано проводить на основе соотношения:

$$\frac{d\omega}{dt} = -Z(\omega)f(T)\varphi(C) \quad (1)$$

где:  $\omega$  – доля неизвлечённого компонента;  $t$  – время;  $T$  – температура;  $C$  – концентрация извлекаемого вещества в экстрагенте;  $Z(\omega)$ ,  $f(T)$  и  $\varphi(C)$  – функции, отражающие влияние на скорость процесса состояния твердой фазы (через  $\omega$ ), температуры и концентрации извлекаемого вещества в экстрагенте.

Строгая инвариантность кинетической функции  $\omega(\tau)$  наблюдается, если  $Z$  зависит только от  $\omega$ , а  $f$  и  $\varphi$  – только, соответственно, от  $T$  и  $C$ . Если эти условия не выполняются, то применение кинетических функций приводит к некорректным результатам, но само уравнение (1), преобразованное к виду:

$$\frac{d\omega}{dt} = -Z(\omega, T, C)f(T)\varphi(T, C) \quad (2)$$

может быть использовано для расчёта периодических процессов экстрагирования.

Целью данной работы стало изучение кинетических закономерностей экстрагирования РС различной анатомической структуры в условиях низкочастотных пульсаций давления.

Экспериментальные исследования проводились на пульсационной установке с рабочим объёмом  $200 \div 500$  мл, при частоте пульсаций давления  $2.5 \div 50$  Гц и амплитуде колебаний суспензии  $4 \div 13$  мм. Экстрагированию подвергалось РС с различным анатомическим строением: донника лекарственного трава (ДТ), боярышника цветки (БЦ) и боярышника плоды измельчённые (БП). В качестве маркеров, характеризующих скорость и полноту выхода БАВ в извлечение, использовались флавоноидные гликозиды, содержание которых (в пересчёте на рутин) определялось методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом [4,5]. В качестве экстрагента использовался 40% спирт этиловый. Соотношение твёрдой и жидкой фаз составляло 1:20.

Для изучения влияния температуры на скорость процесса была проведена серия опытов при температурах 25, 55, 95°C и прочих равных условиях. Экспериментальные данные аппроксимировались формулой  $f(T) = \exp(-E/RT)$ , где:  $E$  – кажущаяся энергия активации, Дж/моль;  $R$  – универсальная газовая постоянная, Дж/моль К. Получены следующие значения кажущейся энергии активации:

- при экстрагировании БП  $E = 7161$ , Дж/моль;
- при экстрагировании БЦ  $E = 34037$ , Дж/моль;
- при экстрагировании ДТ  $E = 26460$ , Дж/моль.

Таким образом, температура оказывает наибольшее влияние на скорость экстрагирования флавоноидов из БЦ, наименьшее – на скорость их экстрагирования из БП. По-видимому, это обусловлено составом и растворимостью флавоноидных соединений в различных видах РС.

Для изучения влияния концентрации БАВ, содержащихся в экстрагенте, на скорость экстрагирования в пульсационном аппарате использовался метод ремацерации [1]. На первой стадии экстрагирования осуществлялось чистым экстрагентом, полученное извлечение процеживали и использовали как экстрагент для получения извлечения из свежего РС на второй стадии и т.д. Зависимость скорости процесса  $\varphi(C)$  от концентрации флавоноидных соединений искали в виде  $\varphi(C) = C^* - C$ , где  $C^*$  – равновесная концентрация извлекаемых соединений, %.

При экстрагировании ДТ (рис. 1) увеличение температуры и начальных концентраций флавоноидных соединений в экстрагенте приводило к увеличению  $C^*$ . Это свидетельствует о том, что рабочие концентрации флавоноидов в экстрагенте значительно ниже концентраций насыщения и, по-видимому, с ростом температуры расширяется спектр извлекаемых соединений.

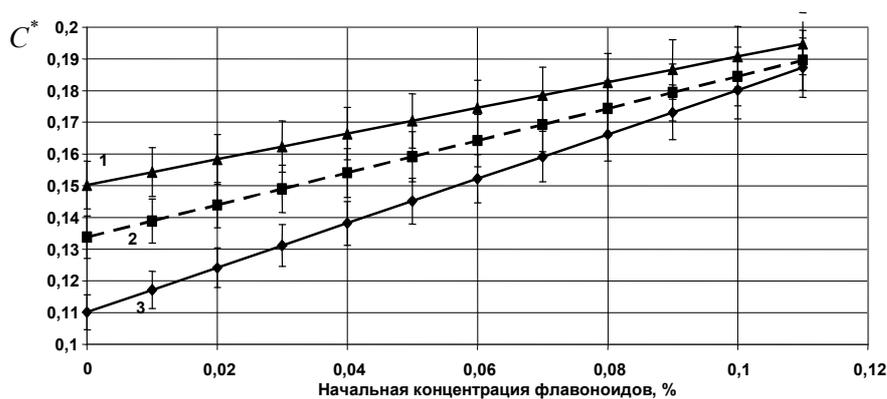


Рисунок 1 – Зависимости равновесных концентраций флавоноидов ( $C^*$ , %) от температуры и начального содержания флавоноидов в экстрагенте при экстрагировании ДТ: 1 – температура 25°C, 2 – температура 55°C, 3 – температура 95°C

Зависимости, полученные при экстрагировании БП, имеют аналогичный характер. Вместе с тем, при экстрагировании БЦ (рис. 2) при температуре 95°C с ростом начальных концентраций флавоноидных соединений в экстрагенте происходило уменьшение их равновесных концентраций.

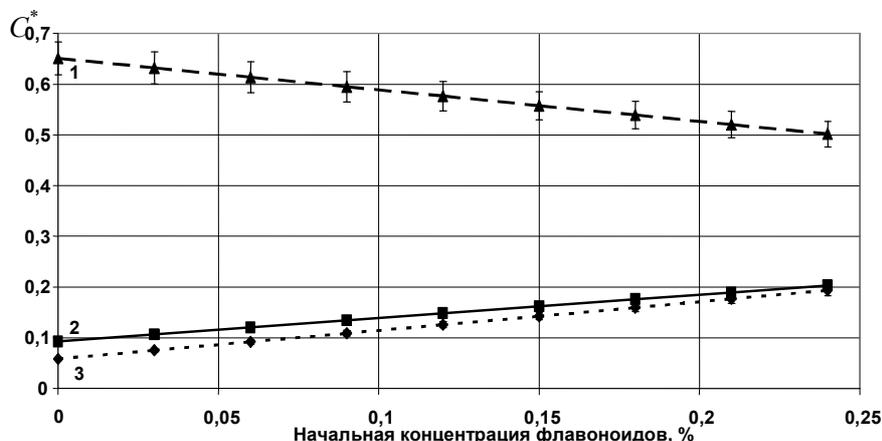


Рисунок 2 – Зависимости равновесных концентраций флавоноидов ( $C^*$ , %) от температуры и начального содержания флавоноидов в экстрагенте при экстрагировании ДТ: 1 – температура 25°C, 2 – температура 55°C, 3 – температура 95°C

Особенности зависимостей, приведённых на рис. 3, можно объяснить различным составом флавоноидных соединений в РС. Повышение температуры незначительно сказывается на равновесной концентрации флавоноидов в извлечениях из БП и ДТ и приводит к её существенному увеличению в извлечениях из БЦ.

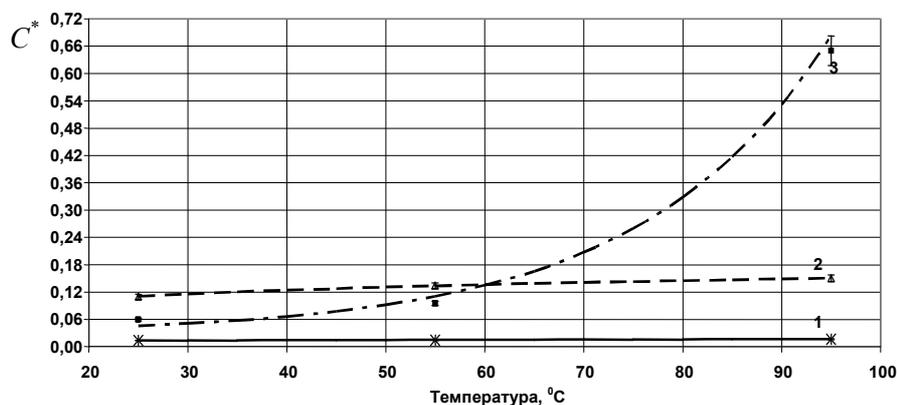


Рисунок 3 – Зависимости равновесных концентраций флавоноидных соединений ( $C^*$ , %) от температуры при экстрагировании БП (1), ДТ (2) и БЦ (3) экстрагентом, не содержащим флавоноидные соединения

Поскольку  $\varphi$  является функцией не только концентрации  $C$ , но и температуры  $T$ , кинетические функции не инвариантны [3] и их применение для моделирования процессов экстрагирования растительного сырья некорректно. Однако расчёты по уравнению (2) с использованием зависимостей  $Z(\omega, t)$ ,  $\varphi(C, T)$ , и  $f(T)$  дают хорошее совпадение с экспериментальными данными рис. 4. Поэтому соотношение (2) целесообразно использовать для численного моделирования периодических и полупериодических процессов экстрагирования растительного сырья.

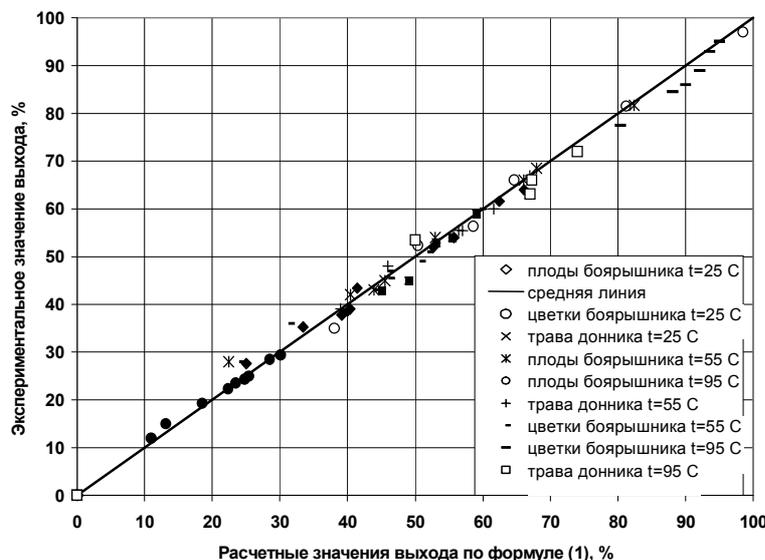


Рисунок 4 – Сравнение экспериментальных и расчётных выходов флавоноидных соединений при экстрагировании БП, БЦ и ДТ

#### Библиографический список

1. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного растительного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Изд-во Медицина, 1976. – 202 с.
2. Аксельруд, Г.А. Экстрагирование (система твердое тело-жидкость) / Аксельруд Г.А., Лысянский В.М. – Л.: Химия, 1974. - 256 с.
3. Вигдорчик, Е.М. Математическое моделирование непрерывных процессов растворения / Вигдорчик Е.М., Шейнин А.Б. - Л.: Химия, 1971. - 248 с.
4. Чемесова, И.И. Спектрофотометрический метод количественной оценки содержания полифенолов в сухом экстракте из надземной части *Melilotus officinalis* (L.) Pall. и в его лекарственной форме (таблетках) / И.И. Чемесова, С.Л. Чубарова, Е.И. Саканян, Б.К. Котовский, Д.В. Чижиков // Растительные ресурсы. - 2000. - Т. 36, № 1. - С. 86-91.
5. ФС 42-1652-99 Настойка боярышника. - 5 с.

УДК 615.451.16.014.21'22

**Н.В. Никитина, Т.Ю. Манджиголадзе, Т.Ю. Арчинова, Ю.Н. Кундрюкова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Поиск новых лекарственных форм на основе фитокомплексов

На фармацевтическом рынке представлено большое количество различных лекарственных средств, однако актуальной остаётся проблема поиска новых, более эффективных. В последнее время предпочтение отдаётся извлечениям из лекарственного растительного сырья, которые менее токсичны, более экономически выгодны, обладают широким спектром действия и поэтому успешно используются для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний.

Целью исследований является разработка технологий, составов и методик анализа лекарственных форм на основе жидкого экстракта плодов рябины обыкновенной и густого экстракта солодкового корня.

Плоды рябины обыкновенной широко используются в медицине в качестве поливитаминного сырья. Как правило, их используют в виде сборов и чаев [1].

Жидкий экстракт из плодов рябины обыкновенной получали методом реперколяции с завершённым циклом [2]. Этот метод связывает математической зависимостью величину эффективности процесса экстрагирования с величиной соотношения внешнего и внутреннего сока и числом ступеней экстракции, позволяет подобрать оптимальные условия экстрагирования любого вида сырья. В результате предварительных исследований

количества и состава экстрактивных веществ в извлечении был выбран в качестве экстрагента спирт этиловый 70%.

При теоретическом поиске оптимальных условий экстрагирования использовали товароведческие показатели сырья (содержание экстрактивных веществ – X, влажность – В) и технологические характеристики сырья (коэффициент образования внутреннего сока – К, коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ – Z, коэффициент поглощения сырья – Кп).

Теоретический расчёт поэтапным способом для батареи с числом диффузоров от трёх до восьми и при различных значениях коэффициента распределения веществ позволил установить соответствующее им значение степени эффективности экстрагирования сырья. Наиболее интенсивно эффективность экстракции возрастает при увеличении числа диффузоров в батарее от трёх до шести, при этом средний прирост эффективности составил 6,2%, а эффективность экстракции – 88,2% (при шести диффузорах). С целью получения жидкого экстракта рябины обыкновенной была использована батарея, состоящая из шести диффузоров, соотношение фаз 1:2, время настаивания сырья в одном диффузоре – 16 часов.

В жидком экстракте обнаружены моносахара, полифенолы, аминокислоты, дубильные вещества. Методом ТСХ идентифицированы сорбиновая, хлорогеновая, кумаровая, кофейная, феруловая кислоты, каротиноиды, катехины, рутин, кверцетин, кемпферол.

Для количественного анализа жидкого экстракта плодов рябины обыкновенной изучали возможность использования спектрофотометрического метода. Предполагается количественное определение суммы флавоноидов и каротиноидов спектрофотометрическим методом, суммы органических кислот – алкалометрическим методом, а кислоты аскорбиновой – кислотно-основным титрованием.

Жидкий экстракт плодов рябины обыкновенной предполагается рекомендовать в качестве поливитаминного лекарственного препарата.

В связи с недостаточной обеспеченностью практической дерматологии мягкими лекарственными формами, прежде всего мазями отечественного производства противовоспалительного и противоаллергического действия, приобретает особую значимость разработка и изучение мази с густым экстрактом солодкового корня (ГЭСК). Теоретически и экспериментально обоснован состав и технология мази с ГЭСК. С этой целью в опытах *“in vitro”* проведена сравнительная оценка использования мазевых основ, а также подбора концентрации ГЭСК. В качестве вспомогательных веществ изучались метилцеллюлоза (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), полиэтиленоксиды 400 и 1500, аэросил, микробный полисахарид-аубазидан, коллаген и др. В опытах *“in vitro”* был использован метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Количественное определение глицирризиновой кислоты в ГЭСК в пробах проводили спектрофотометрически. Установлено, что максимальное содержание лекарственных веществ (67%) в диализате определяется через 60 минут из композиции ПЭО 400 и ПЭО 1500.

Таким образом, для дальнейшего изучения из разных составов мазей нами отобрана мазь с 1% содержанием ГЭСК, как обладающая наивысшей кинетикой высвобождения [3].

В дальнейшем была определена осмотическая активность, которая составила 320%, продолжительность действия – до 6 часов. Изучены структурно-механические свойства мази. Исследования, проведённые на ротационном вискозиметре РВ-8, показали, что мазь с ГЭСК представляет собой пластично-вязкую структурированную систему, обладающую тиксотропными свойствами. Мазь с ГЭСК не обладает стабильностью и подвергается микробной контаминации, поэтому был подобран оптимальный консервант (нипагин – нипазол 4:1).

Таким образом, разработаны технологии жидкого экстракта плодов рябины обыкновенной и мазь с ГЭСК, предложены методы их анализа и стандартизации, фармакологические исследования предложенных лекарственных форм продолжаются.

#### Библиографический список

1. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения и химический состав использования. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.
2. Пищуков, Ю.Г. Метод прогнозирования качества жидких экстрактов при их производстве методом реперколяции / Ю.Г. Пищуков, И.А. Муравьев // Фармация. - 1988. - № 3. - С. 19-22.
3. Изучение фармакологической и микробиологической активности фитокомплексов в составе мягких лекарственных форм / Л.П. Лежнева, Т.Ю. Манджиголодзе, А.М. Колпак, Л.С. Кузнецова // Актуальные вопросы клиники и профилактики профессиональных заболеваний: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Киров, 2004. - С. 213-216.

УДК 615.451.16.012

**О.С. Охременко, В.И. Погорелов, В.В. Верещагина, А.Ю. Айрапетова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Экстракция плодов софоры японской в присутствии ПАВ**

Софора японская – *Sophora Japonica L.*, (сем. *Fabaceae* – бобовые) – издавна применяется в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства. Это листопадное дерево 5-10 м, иногда до 30 м, с почти ша-

ровидной кроной. Родина софоры японской – Китай. Она хорошо культивируется в южных районах Европейской части России, на Украине, в Средней Азии и Закавказье [1]. Лекарственным сырьём софоры японской являются бутоны и плоды. Бутоны служат источником промышленного получения рутина и кверцетина.

Плоды софоры японской (*Fructus Sophorae japonicae*) – бобы сочные, нераскрывающиеся, четковидные, зелёные с жёлтой полоской по краю, не опадающие на зиму, собирают их вполне зрелыми, в производство пускают как свежесобранные, так и высушенные [2]. Химический состав плодов софоры японской разнообразен и представлен флавоноидами, полисахаридами, дубильными веществами, тритерпеновыми сапонинами, азотистыми основаниями и др. В наибольшей степени биологическая активность плодов софоры японской определяется присутствием флавоноидов: идентифицировано до 8 соединений флавоноидной природы, являющихся гликозидами кверцетина, кемпферола и генистеина. Плоды являются сырьём для приготовления настойки, которую применяют при гнойных воспалительных процессах (ранах, трофических язвах) в виде орошений, промываний.

В настоящее время для извлечения флавоноидов из плодов софоры применяется этиловый спирт в концентрации около 50%.

Использование спиртовых извлечений при производстве мягких лекарственных форм нежелательно, а удаление экстрагента и получение сухого экстракта сопровождается большими затратами энергоносителей при производстве и потерями действующих веществ.

Поэтому целью нашей работы явился подбор экстрагента, позволяющего максимально полно извлечь природный комплекс биологически активных веществ (БАВ) из плодов софоры и вводить полученное извлечение непосредственно в мягкую лекарственную форму.

Известно, что введение ПАВ в систему экстрагентов существенно влияет на экстракционные свойства. Предполагается, что в этом случае расширяется спектр извлекаемых веществ и возрастает их количество, так как присутствие ПАВ снижает поверхностное натяжение, способствует солубилизации БАВ.

С целью выявления общей тенденции влияния типа эмульгатора на экстрагирующую способность системы экстрагентов по отношению к флавоноидам, использовали ионогенный (олеат натрия) и неионогенный (твин 80) эмульгаторы первого рода, а также ионногенный (эмульгатор № 1) и неионогенный (эмульгатор Т2) эмульгаторы второго рода. Экстракцию сырья проводили водными масляными растворами эмульгаторов, а также эмульсиями, стабилизированными различными ПАВ. Состав экстрагентов приведён в табл. 1.

Таблица 1 – Состав экстрагентов для экстракции плодов софоры

№ п/п	Плоды софоры	Вода, мл	Масло, г	Эмульгатор Т2, г	Эмульгатор № 1, г	Натрия олеат, г	твин 80, г	Спирт этиловый 50%	Спирт этиловый 96%	Содержание флавоноидов, %*
1	10	88,0	10,0	2,0	—	—	—	—	—	2,19
2	10	89,5	10,0	—	—	—	0,5	—	—	1,73
3	10	88,0	10,0	—	2,0	—	—	—	—	2,39
4	10	89,5	10,0	—	—	0,5	—	—	—	3,07
5	10	—	—	—	—	—	—	26	—	1,19
6	10	—	—	—	—	—	—	56	—	3,15
7	10	250,0	—	—	—	—	—	—	—	0,46
8	10	—	—	—	—	—	—	250	—	0,52
9	10	—	—	—	—	—	—	—	250	0,24
10	10	99,5	—	—	—	0,5	—	—	—	3,02
11	10	99,5	—	—	—	—	0,5	—	—	1,82
12	10	—	100,0	—	—	—	—	—	—	—
13	10	—	98,0	2,0	—	—	—	—	—	—
14	10	—	98,0	—	2,0	—	—	—	—	—

\*Примечание: содержание флавоноидов в % в пересчёте на рутин по отношению к сухому сырью.

Экстракцию проводили методом мацерации при температуре 50°C при соотношении фаз 1:10 в течение 3-х часов при постоянном перемешивании [3]. Кроме того, нами была получена настойка в соотношении 1:2 на 50% спирте этиловом методом дробной мацерации в соответствии с требованием соответствующей фармакопейной статьи [5], а также настойка 1:5 тем же методом.

С целью изучения влияния состава системы экстрагентов на качественный состав флавоноидов в извлечении была проведена ТСХ. В качестве систем растворителей были использованы: н. бутиловый спирт – ледяная уксусная кислота – вода (4:1:5); этилацетат-вода-муравьиная кислота (80:10:10). ТСХ проводили на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-УФ-254» и на хроматографической бумаге *Filtrak FN-3*. Оценка зон на хроматограмме испытуемых растворов проводили визуальным методом и в УФ свете. На хроматограмме было обнаружено 6 пятен. Полученные данные свидетельствуют о том, что вид экстрагента и способ экстракции для систем экстрагентов 1-11 не влияет на качественный состав извлеченных флавоноидов. В масляных извлечениях 12-14 флавоноиды отсутствуют.

В полученных извлечениях определяли содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин, а анализ проводили на основе метода дифференциальной спектрофотометрии по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом. Максимум поглощения извлечений совпадал по положению максимума дифференциального спектра рутина и находился в области 407±2 нм.

Результаты исследования представлены на рис. 1. Масляные извлечения (12) и масляные растворы эмульгаторов (13, 14) не содержат флавоноидов.

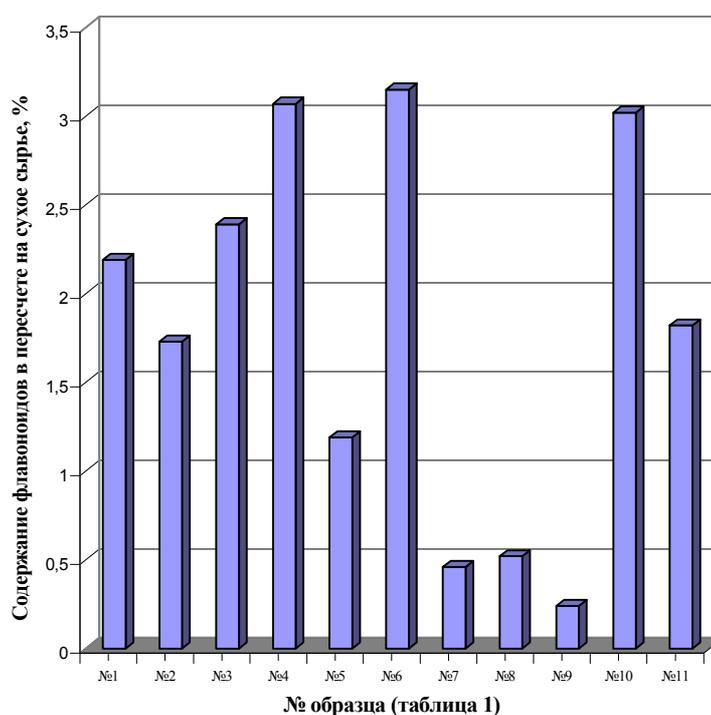


Рисунок 1 – Экстракция флавоноидов из плодов софоры японской различными системами экстрагентов

Среди извлечений, полученных эмульсиями, стабилизированными эмульгаторами различных типов, наибольшая степень извлечения флавоноидов наблюдалась в случае использования олеата натрия (4) и твина 80 (2), т.е. тип эмульсии не оказывает значительного влияния на её экстрагирующую способность. Водные растворы эмульгаторов (10, 11) обеспечивают ту же степень извлечения, что и сами эмульсии, т.е. наличие масляной фазы не оказывает влияния на эффективность экстракции. Ионогенные эмульгаторы в эмульсиях как прямого, так и обратного типа (1, 3), обеспечивают лучшую экстрагирующую способность. Степень извлечения флавоноидов системами экстрагентов, содержащими олеат натрия (4, 10), сравнима со степенью извлечения, достигаю-

щейся при получении настоек 1:2 (5) [5] и 1:5 (6), при этом присутствие масляной фазы в системе практически не сказывается на степени извлечения флавоноидов.

Таким образом, всё вышеизложенное позволяет нам в качестве экстрагента, обеспечивающего высокую степень извлечения флавоноидов из плодов софоры, выбрать водный раствор олеата натрия. Вместе с тем, полученные результаты показали возможные перспективы использования эмульгаторов второго рода, например эмульгатора Т2.

#### Библиографический список

1. Дрозд, Г.А. Фармакогностическо-иммунологическое изучение плодов софоры японской *Fructus Sophora Japonicae* / Г.А. Дрозд, Л.А. Горбачева // Фармация. – 1994. - № 1. - С. 34-37.
2. Разработка унифицированных методик качественной и количественной оценки флавоноидов в плодах и настойке софоры японской / Л.В. Прохорова, Н.П. Антонова, В.В. Щелестова, Н.С. Евтушенко // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 6 Междунар. съезда. - СПб., 2002. – С. 237-290.
3. Выбор ПАВ для экстракции плодов софоры японской двухфазной системой экстрагентов / О.С. Охременко, В.В. Верещагина, А.Ю. Айрапетова, В.И. Погорелов // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 7 Междунар. съезда. - СПб., 2005. - С. 770.
4. Хаззаа, И.Х. Некоторые закономерности двухфазной экстракции травы *Hypericum perforatum L.* в присутствии ПАВ / И.Х. Хаззаа, В.А. Ванштейн, И.Е. Каухова // Раст. ресурсы. – 2004. - № 3 - С. 47.
5. ВФС 42-131483 «Настойка софоры японской».
6. ФС 42-452-72 «Плоды софоры японской».

УДК 677.28.67.04

**Ю.М. Протасов, М.В. Ильинская, Н.Н. Богдашев**

Костромской государственный технологический университет, г. Кострома

#### Исследование режимов получения солей гуминовых кислот – стимуляторов роста растений

Гуминовые кислоты, содержащиеся в сапропелях и торфах, являются биологически активными веществами. В тонкодисперсном состоянии они проникают в растения через корневую систему и усиливают ферментативные процессы [1].

На основе торфов и сапропелей изготавливают минерально-витаминные добавки, лекарственные препараты и т.п. Одним из перспективных направлений является использование их в качестве гуминосодержащего сырья для получения солей гуминовых кислот (ГК) – водорастворимых форм стимуляторов роста растений.

Целью настоящей работы явилось исследование возможности получения солей ГК в качестве стимуляторов роста льна. Объектами исследования явились торф из Мисковского района Костромской области и сапрпель Галичского озера, на основе которых получены соли ГК – гуматы натрия, калия и аммония.

Гуминовые вещества торфа и сапропеля крайне сложны по своей структуре. Общим для ГК различного происхождения является наличие в их молекулах алифатических цепей, ароматического ядра, групп  $-COOH$  и  $>C=O$ , спиртовых и фенольных гидроксильных [2]. Процесс получения ГК основан на реакции обмена ионов водорода, входящих в состав групп  $-COOH$  и  $-OH$  на ионы  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $NH_4^+$ , входящие в состав гидроксидов или карбонатов. Реакция проводится в кипящем растворе гидроксида в течение 3 часов. Потенциометрическое исследование показало наличие трёх видов ГК, у которых обменная ёмкость карбоксильных и гидроксильных групп растёт с увеличением pH среды [3]. Зависимости выхода гуматов сапропеля и торфа от количества добавленного щелочного реагента показаны на рис. 1 и 2. Наибольший выход солей ГК (65,5%) получен при варке гумата калия из торфа и калия гидроксида, что объясняется большей активностью ионов  $K^+$  по сравнению с ионами  $Na^+$  и  $NH_4^+$ .

Проведённые исследования показали, что оптимальным показателем для применения гуминовых препаратов является pH среды в пределах  $7,2 \div 7,3$ . В связи с этим для подавления гидролиза гуматов предложено использование добавок буферных солей аммония хлорида, аммония фосфата и аммония нитрата в количестве 30-40% от сухого гумата. При добавлении этих солей pH растворов гуматов 0,01%-ной концентрации приближается к нейтральному значению.

На основе предложенной принципиальной технологической схемы получения солей ГК разработаны технические условия и получены гигиенические сертификаты для ОАО «Плодородие».

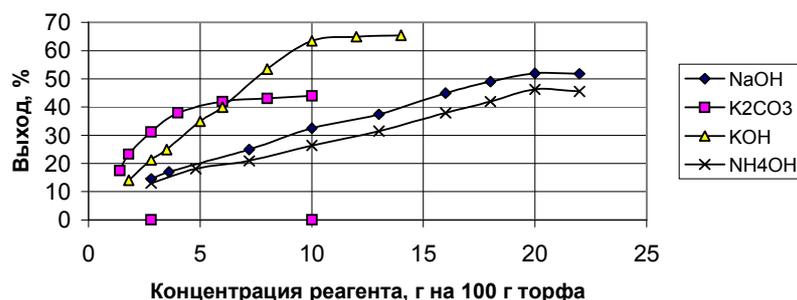


Рисунок 1 – Зависимость выхода гуматов, полученных из торфа, от концентрации реагента

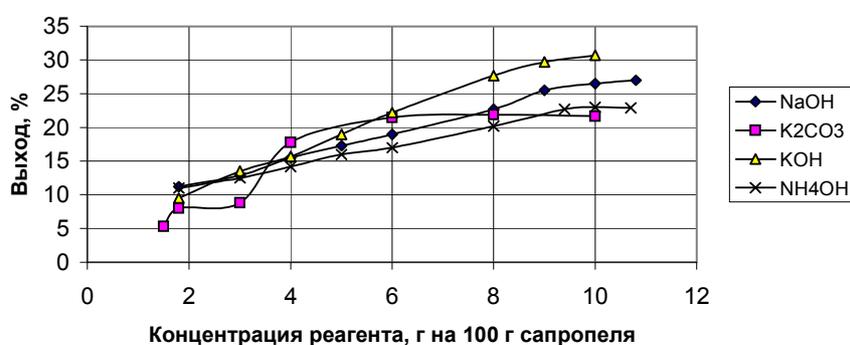


Рисунок 2 – Зависимость выхода гуматов, полученных из сапропеля, от концентрации реагента

### Выводы

1. Разработана методика получения стимуляторов роста растений на основе натриевых, калиевых и аммонийных солей гуминовых кислот из торфа и сапропеля. Наибольший выход ГК – 65,5% – достигнут при получении гумата калия из торфа.

2. Установлено, что для понижения щелочности растворов необходимо введение буферных солей в количестве 30-40% от веса сухого гумата.

### Библиографический список

- Христева, Л. А. Физиологическая функция гуминовых кислот в процессе обмена веществ высших растений. – В кн.: Гуминовые удобрения. Теория и практика их применения / Л. А. Христева. – Харьков, 1957. – С. 95.
- Драгунов, С.С. Строение гуминовых кислот и приготовление гуминовых удобрений / С. С. Драгунов // Труды Московского торфяного ин-та. - М., 1958. - Вып. 8. – С. 250.
- Ильинская, М.В. Перспективные направления использования гуминовых препаратов / М. В. Ильинская, Ю.М. Протасов // Лён-98: Тез. докл. Междунар. науч.-техн. конф. – Кострома: Изд. КГТУ, 1998. – С. 138.

УДК 615.451.2.014.47

**Н.А. Романцова, Т.А. Шаталова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка технологии сиропа отхаркивающего действия на основе фитокомплексов эвкалипта, душицы, чабреца

Создание скорректированных лекарственных форм для детской практики является одним из современных направлений научной и практической фармации. В этом смысле сиропы – одна из наиболее удобных перораль-

ных лекарственных форм, применяемых в педиатрии. Традиционные сиропы представляют собой концентрированные растворы сахара, лекарственных и вспомогательных веществ.

Целью настоящей работы являлась разработка технологии сиропа отхаркивающего действия. В качестве активного компонента в сироп вводили жидкий экстракт, полученный из лекарственного сбора. Сбор включал: листья эвкалипта, траву душицы, траву чабреца. Сахарный сироп готовили по массе в традиционном соотношении: 64 части сахара и 36 частей воды очищенной. К готовому сиропу при температуре 30-40°C добавляли жидкий экстракт из сбора лекарственных растений в количестве 10% и по одному из нижеперечисленных компонентов. В качестве вспомогательных веществ использовали кислоту лимонную, глицерин, ванилин, сорбитол, натрия альгинат, индигокармин, кармин, бензойную кислоту. Прежде всего, изучали влияние добавок на органолептические свойства сиропа: вкус, цвет, запах, консистенцию. Результаты исследования представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Влияние вспомогательных веществ на органолептические свойства сиропа**

Вспомогательные вещества	Содержание, %	Органолептические свойства сиропа
1. Лимонная кислота	0,7-1,1	Вкус кисло-сладкий, приторный
2. Глицерин	5,0-8,0	Вкус сладкий, приторный
3. Ванилин	0,01-0,03	Вкус сладкий, запах ароматный
4. Сорбитол	5,0-10,0	Вкус сладкий
5. Натрия альгинат	0,5-2,0	Вкус сладкий, консистенция желеобразная
6. Бензойная кислота	0,07-0,1	Вкус сладкий
7. Индигокармин	0,001-0,003	Вкус сладкий, цвет сиропа темно-зелёный
8. Кармин	0,001-0,003	Вкус сладкий, цвет сиропа оранжево-красный

Для оценки влияния корригентов на вкус сиропа использовали методику, предложенную А.И. Тенцовой [1]. Методика оценки основана на разграничении интенсивности восприятия ощущений и эмоций при проведении анализа. Органолептическая оценка испытуемого корригента проводилась группой лиц (20 человек) по пятибалльной системе. Из полученных данных выводился индекс вкуса как среднее арифметическое от всех показаний лиц, участвовавших в испытаниях. На основании числового значения индекса делался вывод о маскирующем потенциале корригента. Результаты проведённых испытаний представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Органолептическая оценка влияния корригентов на качество отхаркивающего сиропа**

№ человека в группе	Количество баллов				
	Сироп без корригентов	Сироп с лимонной кислотой	Сироп с глицерином	Сироп с ванилином	Сироп с сорбитолом
1	4	5	3	4	5
2	5	4	3	4	5
3	5	4	3	4	3
4	5	4	4	4	3
5	5	4	5	4	4
6	4	4	5	5	4
7	4	3	4	4	4
8	5	4	4	4	4
9	4	5	4	3	5
10	5	5	4	4	4
11	5	5	3	3	4
12	5	5	5	5	4
13	4	4	5	4	5
14	3	4	5	4	5
15	5	3	4	4	3
16	5	4	4	4	4
17	4	3	4	5	4
18	5	5	4	3	4
19	5	4	4	4	3
20	5	4	3	4	4
Среднее значение	4,6	4,2	4,0	4,0	4,1

Кроме того, была изучена микробиологическая стабильность сиропа с консервантом (кислотой бензойной) и без него.

По результатам проведённых исследований сделаны следующие выводы:

1. Сироп, приготовленный на основе жидкого экстракта из сбора лекарственных растений, не нуждается в дополнительном корректировании. Числовой индекс в сиропе без корригентов самый высокий – 4,6, что говорит о маскирующем потенциале самого экстракта.

2. Сироп, выполненный без консерванта, обладает достаточной вязкостью ( $\rho=1,24 \text{ г/см}^3$ ).

#### **Библиографический список**

1. *Тенцова, А.И. Исследование в области создания лекарственных с улучшенным вкусом / А.И. Тенцова // Материалы Всес. науч. конф. по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов. - Ташкент: Медицина, 1969. - С. 26-28.*

УДК 615.454.1

**Т.Е. Рюмина, Л.П. Донцова, Н.И. Эвич**

**Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь**

### **Изучение структурно-механических свойств мази офлоксацина**

В настоящее время лечение и профилактика гнойной инфекции является актуальной проблемой современной медицины и фармации ввиду широкого распространения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и тяжести их лечения. Решение этой проблемы зависит от создания эффективных антимикробных препаратов и разработки на их основе лекарственных форм (ЛФ). В последнее время был получен целый ряд производных 4-хинолона. Соединения этой группы оказались активными антибактериальными средствами, причём особенно активны фторхинолоны (хинолоны второго поколения). К фторхинолонам относится офлоксацин, обладающий широким антибактериальным спектром действия [1].

Важное значение для эффективности мазей имеет правильный выбор мазевой основы, так как от этого во многом зависит эффективность активных компонентов в мазях.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния вспомогательных веществ на структурно-механические свойства мази офлоксацина и установление оптимальной мазевой основы по результатам исследования.

Объектом исследования являлся офлоксацин, из числа вспомогательных веществ были выбраны ПЭО 400, ПЭО 1500, ПЭО 4000, вазелин, ДМСО, твин 80. Всего было изучено 11 составов мази с офлоксацином при различном сочетании вспомогательных веществ.

Удобство и лёгкость нанесения мази на ткани или слизистую ассоциируются у пациентов с теми усилиями, которые они прилагают для распределения на поверхности кожи определённого количества мази. Этот процесс является аналогичным тому, который происходит во время сдвига вязко-пластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое пациентом, есть ничто иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определённой скорости и может быть измерена инструментально.

Для оценки качества полученных мазей изучали их структурно-механические свойства, включающие такие параметры, как касательное напряжение сдвига, эффективная вязкость, механическая стабильность. Измерение осуществляли на ротационном вискозиметре "Reotest-2". Навеску мази 17 г помещали в измерительное устройство и термостатировали 30 мин при 20°C. Нагружение проводилось, начиная с минимальной скорости вращения внутреннего цилиндра. При достижении установившегося положения индикатора нагрузки снимался отсчет, по которому определялось напряжение сдвига. Далее с помощью редуктора скорость вращения ступенчато увеличивалась и снималось новое значение напряжения и т.д. до максимально возможного значения скорости для данного материала. Затем скорость ступенчато уменьшалась до первоначальной. После некоторого перерыва (около 10 мин) опыт повторялся ещё 2 раза. Таким образом, одна точка на графике кривой течения и вязкости была результатом шести замеров, из которых подсчитывалось среднее арифметическое. Результаты показали хорошую повторяемость и не выходили за рамки указанной погрешности.

Вязкость всех мазей с увеличением скорости сдвига уменьшалась особенно резко при малых скоростях. Это говорит о наличии структуры в мазях. По рассчитанным значениям эффективной вязкости мази строили графики зависимости вязкости ( $\eta$ ) от скорости сдвига ( $D_r$ ) в логарифмических координатах. Зависимость  $\ln \eta$  от  $\ln D_r$  обратно пропорциональная и характеризует исследуемые лекарственные формы как аномально вязкие структурированные системы. Для всех составов обнаружен предел текучести, то есть течение начиналось не сразу, а только после разрушения структуры мази.

В результате исследования определён диапазон основных реологических характеристик, который приведён в табл. 1.

Таблица 1 – Реологические характеристики мазей

Состав №	Предел текучести по Бингаму, Н/м <sup>2</sup>	Наименьшая пластическая вязкость, Па·с	Эффективная вязкость, Па·с	Скорость сдвига, с <sup>-1</sup>
1	430	2,50	660-9,0	0,2-70
2	305	1,08	110-5,0	0,8-72
3	78	1,10	55-1,5	0,5-85
4	208	0,31	110-6,0	0,9-72
5	80	0,33	48-18,0	0,5-70
6	330	1,80	460-6,0	0,3-60
7	48	1,25	20-1,0	1,0-79
8	115	1,36	92-2,8	0,5-85
9	390	2,00	810-9,0	0,5-72
10	110	0,67	100-2,0	0,5-72
11	123	1,33	100-26,0	0,9-85

Из экспериментальных данных видно, что состав № 1: ПЭО 400 (60%), ПЭО 4000 (40%) имел наибольшую вязкость. Испытание проводилось в диапазоне скоростей сдвига от 0,2÷70 с<sup>-1</sup>, при этом значение эффективной вязкости уменьшалось от 600 до 9 Па·с. Состав № 7: ПЭО 400 (30%), вазелин (55%), твин 80 (15%) имел наименьшую вязкость, значение эффективной вязкости уменьшалось от 20 до 1 Па·с в диапазоне скорости сдвига от 1 до 79 с<sup>-1</sup>. При изучении влияния вспомогательных веществ и концентрации действующего вещества на структурно-механические свойства мази офлоксацина установили, что ПЭО 4000 значительно увеличивает вязкость, твин 80 и ДМСО – её уменьшают.

Для изучения тиксотропных свойств строили кривые кинетики деформации в координатах скорость сдвига – напряжение сдвига в области уменьшения градиентов скорости течения от малых к большим, от больших к малым. Присутствие восходящих и нисходящих кривых петли гистерезиса указывают на то, что исследуемые мази обладают тиксотропными свойствами.

Представляло интерес изучить, соответствуют ли вязкостные параметры мази реологическому оптимуму намазываемости и оптимуму консистенции [2]. Среди изученных композиций этим требованиям соответствуют 3 состава (№ 2, № 4, № 8). Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Оптимальные составы мазей

№ мази	Состав мази
2	Офлоксацина 1,0 Основы 99,0 (ПЭО 400 – 60%; ПЭО 4000 – 30%; ДМСО – 10%)
4	Офлоксацина 1,0 Основы 99,0 (ПЭО 400 – 56,7%; ПЭО 4000 – 25,3%; ДМСО – 9%; твина 80 – 9%)
8	Офлоксацина 1,0 Основы 99,0 (ПЭО 400 – 60%; ПЭО 1500 – 22%; ДМСО – 9%, твина 80 – 9%)

Мази, где введены различные модификаторы – пенетрант ДМСО, эмульгатор и солюбилизатор твин 80, легко намазываются на кожу и смываются, обладают оптимальными технологическими и потребительскими свойствами. Ранее [3] было установлено, что субстанция из всех этих основ высвобождается в пределах от 69 до 73,5%.

Таким образом, составы этих трёх мазей входят в реологический оптимум и обладают оптимальными структурно-механическими свойствами.

#### Библиографический список

1. Падейская, Е.Н. Офлоксацин (таривид). Антибактериальный препарат из группы фторхинолонов / Падейская Е.Н., Яковлев В.П. - М., 1996. - 208 с.
2. Аркуша, А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / А.А. Аркуша. - Харьков, 1982. - 23 с.
3. Создание новой лекарственной формы – мази офлоксацина / А.Е. Моисеева, Н.А. Софронова, Л.П. Донцова, Н.И. Эвич // Фармация. - 2001. - № 4. - С. 14-17.

УДК 615.281.014.24.'47

А.Ю. Саенко, Э.Ф. Степанова, И.С. Олымская

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Разработка состава противотуберкулёзного сиропа с этионамидом**

Этионамид относится к противотуберкулёзным лекарственным средствам II ряда. По антибактериальному действию он уступает изониазиду, но вместе с тем, он действует на устойчивые к изониазиду штаммы микобактерий. Этионамид нашёл применение и в детской практике, поэтому актуальным является вопрос разработки детской лекарственной формы с этим лекарственным веществом. Так как этионамид не растворим в воде, целесообразно готовить сироп-суспензию. Для устранения побочного действия к лекарственному препарату необходимо добавлять протектор [1], в качестве которого нами выбран пиридоксина гидрохлорид.

При изучении дисперсионной способности этионамида мы учитывали, что скорость седиментации частиц суспензии зависит от степени дисперсности твёрдой фазы, плотности дисперсионной среды, присутствия стабилизатора.

В качестве стабилизаторов были использованы: яблочный пектин, лецитин, альгинат натрия и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ). Для подсчёта частиц использовали биологический микроскоп, снабжённый окулярным микрометром МОВ-1 при увеличении окуляра 15х и объектива 8х.

Для изучения степени дисперсности в ступке в течение 30 секунд растирали 0,02 г этионамида с 2 мл сахарного сиропа, затем прибавляли 0,01 г одного из стабилизаторов и диспергировали ещё 60 сек. Одну каплю полученной суспензии наносили на необработанную сторону предметного стекла. Другая сторона предметного стекла была обработана следующим образом: на середине его карандашом по стеклу наносили квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Пробу накрывали покровным стеклом и просматривали под микроскопом, определяя количество частиц размером менее 15 мкм, от 15 до 30 мкм и от 40 до 60 мкм. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Изучение степени дисперсности этионамида

Стабилизатор	Количество частиц, %		
	40-60 мкм	15-30 мкм	менее 15 мкм
Без стабилизатора	60,2	34,7	5,1
Яблочный пектин	0,5	7,2	92,3
КМЦ	11,9	34,5	53,6
Альгинат натрия	20,3	25,2	54,5
Лецитин	1,5	10,1	88,4

Из табл. 1 следует, что наиболее высокодисперсные системы получены с помощью пектина и лецитина. Установлено, что полученные с их помощью сиропы-суспензии обладают хорошей седиментационной устойчивостью и ресуспендируемостью.

Сиропы представляют собой однородную, не отстаивающуюся в течение нескольких суток взвесь.

Сироп готовили, учитывая, чтобы на приём ребёнок принимал 0,1 г этионамида и пиридоксина гидрохлорида 0,02 г:

Этионамида	2,0
Пиридоксина гидрохлорида	0,4
Пектина (лецитина)	1,5
Сиропа сахарного простого	96,1

Лекарственную форму готовили следующим образом: вначале варили простой сахарный сироп [2]. Затем в ступке измельчали 2,0 г этионамида, затем прибавляли 0,4 г пиридоксина гидрохлорида, тщательно диспергировали с 1/2 количеством сахарного сиропа, прибавляли 1,5 г пектина (лецитина) и снова диспергировали до образования первичной пульпы. После чего добавляли остальное количество сиропа и перемешивали до получения однородной массы.

Динамику высвобождения этионамида определяли методом диализа через полупроницаемую мембрану в опытах *in vitro*. Для этой цели 1,0 г сиропа помещали на целлофановую мембрану диализатора и погружали на глубину 0,5 мм в диализную среду, содержащую 40 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной. Диализ проводили в термостате при температуре 37±1°C. Пробы диализата (по 5 мл) отбирали через 15, 30, 45, 60, 120, 180 минут. Объём восполняли таким же количеством диализной среды (5 мл) с температурой 37°C.

Для выбора условий количественного определения этионамида в диализате были изучены УФ спектры этионамида и пиридоксина гидрохлорида в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной. Установлено, что этионамид имеет максимум поглощения при длинах волн 278-282 нм и площадку на участке 315-325 нм. У пи-

ридоксина гидрохлорида максимум поглощения находится при длине волны 288 нм, а в области 315-325 нм он не поглощает УФ излучение. Таким образом, при измерении оптической плотности при длине волны 320 нм можно определить количественное содержание этионамида, перешедшего в диализную среду. Результаты исследований показали, что введение пектина и лецитина в сироп оказывает пролонгирующее действие на высвобождение этионамида по сравнению с модельной смесью этионамида и пиридоксина гидрохлорида в тех же количествах. Причём, в присутствии пектина через 3 часа высвобождается 24,4% этионамида, а при введении в сироп лецитина – до 37,4% лекарственного вещества. Это позволяет рекомендовать вводить в сироп с этионамидом и пиридоксина гидрохлоридом в качестве пролангаторов пектин и лецитин.

#### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд. перераб. и доп.* / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 2. – С. 366-386.
2. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.*

УДК 15 (091)

**В.Ф. Семенченко**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

**Вениамин Данилович Пономарев (26.06.1930-27.11.1981)  
(к 75-летию со дня рождения)**

Свою недолгую жизнь профессор В.Д. Пономарев полностью посвятил *Пятигорскому фармацевтическому институту*: организации научных исследований, воспитанию и подготовке научных кадров, совершенствованию учебного процесса и материальной базы вуза. Его помнят и любят коллеги – преподаватели нынешней *Пятигорской государственной фармацевтической академии*. С глубоким уважением говорят о нём бывшие студенты, теперь руководители всех рангов фармацевтической службы нашей страны, ценят его глубокие по содержанию и простые по изложению лекции по технологии лекарств, по аналитической химии и по математическому планированию эксперимента. Мы все его помним как большого учёного, замечательного педагога и прекрасного, доброго человека.

В.Д. Пономарев родился в 1930 г. в селе Бочкаревка Алексеевского района Амурской области. В 1952 г. он окончил *Пятигорский фармацевтический институт* и короткое время работал начальником цеха химико-фармацевтического завода в г. Фрунзе (Киргизская ССР). С 1954 по 1956 гг. служил в рядах Советской Армии.

Первый период своей творческой жизни (1956-1964 гг.) В.Д. Пономарев связал с кафедрой технологии лекарств, которой в то время руководил видный учёный в области фармацевтической науки, профессор И.А. Муравьев. Под его руководством молодой аспирант, затем ассистент, старший преподаватель и доцент кафедры В.Д. Пономарев быстро выдвинулся в число ведущих учёных *Пятигорского фармацевтического института*. Очень скоро он занял почётное место среди тех учёных страны, которые определяли место и роль фармацевтической науки в жизни нашего общества. В 1962 г. В.Д. Пономарев успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «*Материалы к исследованию глицирризиновой кислоты*» и полностью погрузился в удивительный и захватывающий мир исследований промышленных видов солодки. Его интересовали способы экстракции биологически активных веществ, их идентификация, разработки способов качественного и количественного анализа этих соединений, создание препаратов и разработка лекарственных форм глицирризиновой и глицирретовой кислот. Значительным было влияние его эрудиции, широты научных взглядов на решение самых разнообразных вопросов, которыми были заняты его коллеги по кафедре. В жизни В.Д. Пономарева не существовало научных проблем, для которых он не нашёл бы эффективных и рациональных путей решения. Многим в научной карьере обязаны своему старшему научному наставнику нынешние доктора и кандидаты наук: В.А. Маняк, Э.Ф. Степанова, В.Ф. Семенченко, В.А. Сафин, А.С. Смирнова, Н.Ф. Кононихина, А.И. Бондаренко-Ярошенко, М.А. Жакова (Чиркова) и многие другие. Именно в этот период, благодаря умелому подбору кадров со стороны заведующего кафедрой профессора И.А. Муравьева и научной энергии доцента В.Д. Пономарева, кафедра технологии лекарств нашего вуза воспитала десятка кандидатов и докторов наук как для собственного института, так и для других фармацевтических вузов и факультетов СССР.

Следующим важным этапом в жизни В.Д. Пономарева явилась его работа в должности проректора по научным исследованиям *Пятигорского фармацевтического института* (1964-1981 гг.). Те навыки, которые молодой учёный приобрёл в руководстве научной работой на кафедре технологии лекарств, он умело стал использовать в масштабе института. Результаты сказались очень быстро: если в 1965 г. в *Пятигорском фармацевтическом институте* работало всего 5 докторов и 30 кандидатов наук, то к 1973 г. (тридцатилетнему юбилею института) кафедрами вуза руководили уже 12 докторов и вели занятия 52 кандидата фармацевтических наук. Защитили докторские диссертации Д.А. Муравьева, Р.М. Середин, В.Г. Беликов, В.А. Бандюкова, Р.А. Дубинский, Б.И. Левшин, Л.А. Сморгалов и сам В.Д. Пономарев. Тема его докторской диссертации – «*Исследование про-*

цесса экстрагирования и технологии препаратов корней солодки» (1972). В решении вопросов, исследуемых В.Д. Пономаревым, сказалось научное постоянство соискателя. До конца жизни он продолжал изучать особенности технологии и стандартизации тритерпеновых соединений солодки. Своё научное *credo* Вениамин Данилович выражал следующими словами: «Для того, чтобы в науке достигнуть существенных результатов, необходимо постоянно стучать в одну и ту же дверь – рано или поздно она откроется» (*Gutta cavat lapidem*).

При его неусыпном старании заметно улучшилась научная материальная база института. Впервые на ряде кафедр появились УФ и ИК спектрофотометры, новые микроскопы, аппараты для электрофореза и препаративной хроматографии, расширился ассортимент растворителей и реактивов. В 1967 г. впервые была осуществлена защита дипломных работ в качестве новой формы аттестации выпускников. Молодые учёные вуза и студенты-кружковцы стали систематически выезжать на научные форумы в крупные научные центры СССР (Москва, Ленинград, Харьков, Новосибирск, Ташкент). В 1973 г. в институте состоялась первая научная конференция молодых учёных, посвященная 30-летию образования Пятигорского фармацевтического института. Учёные института стали издавать учебники, учебные пособия, научные монографии. Одной из таких монографий явилась работа В.Д. Пономарева «*Экстрагирование лекарственного сырья*» (1976) – единственная в своём роде теоретическая работа, посвященная проблемам извлечения биологически активных веществ из растительных объектов. В соавторстве с В.Г. Беликовым, А.Н. Кудриным, В.А. Макаровым и Н.И. Коковкиным-Щербаком Вениамин Данилович Пономарев с 1970 по 1980 гг. опубликовал ещё три монографии.

Как уже упоминалось, В.Д. Пономарев являлся учёным с обширным диапазоном интересов: он принимал участие в организации *Первого Всесоюзного съезда фармацевтов* в г. Пятигорске в 1967 г., являлся делегатом *Второго* (Рига, 1974) и *Третьего* (Кишинев, 1980) *Всесоюзных съездов фармацевтов*. В 1978 г. коллектив сотрудников института под руководством проректора по НИР ПФИ В.Д. Пономарева завершил работу над «*Моделью подготовки специалиста-провизора*». По его инициативе в институте был организован научный отдел, который стал координирующим органом научных исследований на кафедрах вуза и на кафедрах фармацевтических вузов и факультетов медицинских институтов Российской Федерации. Одновременно В.Д. Пономарев возглавлял работу целого ряда комиссий института (в том числе и *Совет по наглядной агитации* нашего коллектива).

Параллельно с работой в ректорате профессор В.Д. Пономарев в 1973 г. возглавил кафедру аналитической химии. За очень короткое время он сумел перестроить учебный и научный процесс на кафедре, обеспечил лаборатории кафедры научной аппаратурой, приборами и реактивами. За 8 лет работы в должности заведующего кафедрой В.Д. Пономарев сумел опубликовать два учебника по аналитической химии для фармацевтических училищ, издал капитальный труд «*Качественный анализ*» (I том) и «*Количественный анализ*» (II том), а также «*Практикум по аналитической химии*» (в соавторстве) для фармацевтических вузов, которые вышли из печати уже после смерти автора.

В.Д. Пономарев был награждён медалью «*За доблестный труд в ознаменование 110-летия со дня рождения В.И. Ленина*» и значком «*Отличник здравоохранения*».

УДК 615.32.014.2:582.842.

**Н.С. Сергеев, Р.А. Бубенчиков, А.М. Сампиев**

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Возможность производства спиртового экстракта и гидрофильного фитокомплекса травы фиалки полевой по совмещённой технологической схеме**

В настоящее время доля фитопрепаратов составляет более 25% от числа зарегистрированных лекарственных средств в РФ. Фитопрепараты пользуются спросом у населения, благодаря своему природному происхождению, редкому проявлению побочных эффектов наряду с широким биологическим действием, возможности длительного приёма и редкого наличия противопоказаний.

В качестве объекта исследования нами была использована трава фиалки полевой, богатой комплексом содержащихся различных фармакологически активных веществ (ФАВ). Согласно исследованиям, проведённым на базе *Курского государственного медицинского университета*, трава фиалки полевой содержит в основном аминокислоты (в т.ч. четыре незаменимые), флавоноиды и полисахариды [1]. Эти группы ФАВ обуславливают широкую фармакотерапевтическую активность и перспективность травы фиалки полевой в качестве источника новых растительных препаратов и биологически активных добавок к пище [2].

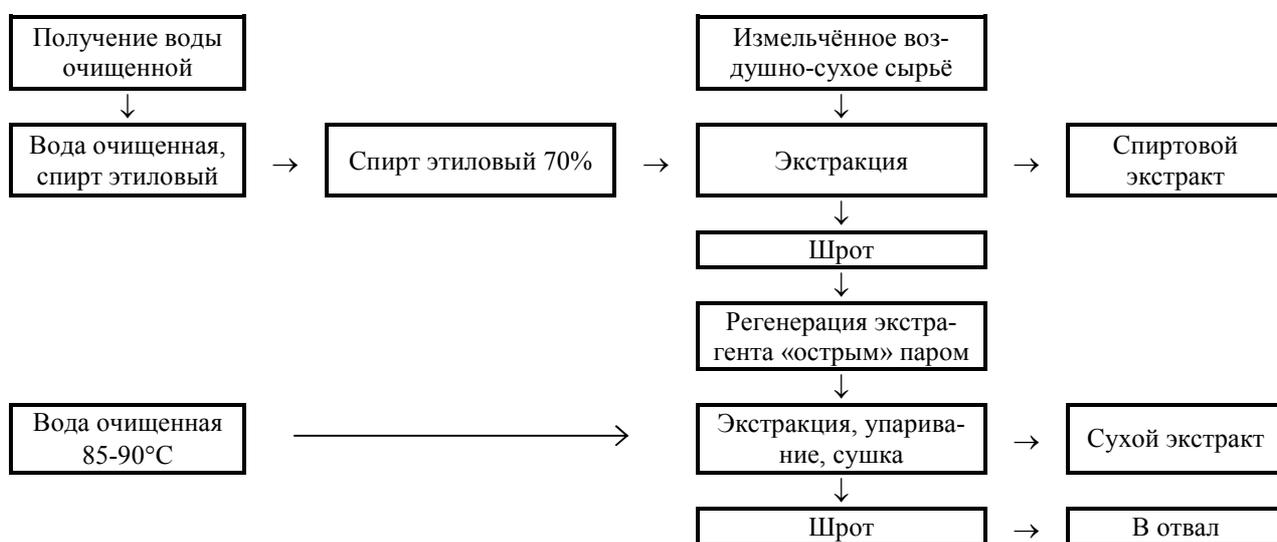
Род фиалка (*Viola L.*) относится к семейству фиалковых (*Violaceae*), широко распространённых по всему земному шару. Фиалка полевая (*Viola arvensis Murr.*) произрастает в европейской части России, Западной и Восточной Сибири. Встречается как огородный и полевой сорняк, у дорог, на лугах, по открытым местам, среди зарослей кустарников. Растения рода фиалка давно и довольно широко применяются в народной медицине как противовоспалительное, мочегонное, седативное средство, при пародонтозе, зубной боли, в акушерско-

гинекологической практике, при кожных заболеваниях (экзема, псориаз и пр.), а в официальной медицине – в виде настоя, а также в составе отхаркивающего сбора. Приём настоя травы фиалки вызывает усиление секреции бронхиальных желез, облегчает отделение мокроты, успокаивает кашель [1].

В последние годы всё больший интерес вызывает разработка готовых экстракционных препаратов из растительного сырья вместо настоев и отваров. Это объясняется тем, что технология последних не может обеспечить максимальный выход биологически активных веществ (при получении настоев и отваров из сырья извлекается от 10-15 до 50% биологически активных веществ) и комфортность применения. Также необходимо обратить внимание на стремление к наиболее полному использованию лекарственных растительных ресурсов.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилась разработка совмещённой технологической схемы производства водно-спиртового экстракта и гидрофильного фитокомплекса. Необходимость применения малоотходной технологии в производстве фитопрепаратов объясняется ещё и тем, что используемый для получения жидкого экстракта экстрагент ввиду своей селективности не истощает сырьё полностью. В растительном шроте остаётся значительная часть фармакологически активных водорастворимых веществ, поэтому представляет интерес в целях снижения себестоимости продукции получать два продукта из одной, загруженной в экстракторы, партии сырья.

В работе использовалась надземная часть фиалки полевой, заготовленная в 2003-2004 гг. в Курской области в период массового цветения растения. Измельчённое сырьё (размер частиц составлял 1-2 мм) экстрагировали в батарее из трёх перколяторов по традиционному методу реперколяции. В качестве экстрагента применялся спирт этиловый 70%. Выбор степени измельчения сырья и концентрации этилового спирта был обусловлен ранее проведёнными исследованиями [2]. Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом, составило 37,29%. На втором этапе производилась регенерация спирта этилового из шрота «острым» паром. Третий этап представлял собой тоекратную водную экстракцию из шрота (соотношение сырья и экстрагента 1:5) по 2 часа при температуре 90°C. Полученное водное извлечение фильтровали и упаривали в роторном вакуумном испарителе, при этом для сбалансирования температурного воздействия оказалась целесообразной порционная отгонка. Окончательную сушку сгущённого водного извлечения проводили в вакуумном сушильном шкафу. Выход сухого экстракта составлял в среднем 17,6% (содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой непосредственно из воздушно-сухого сырья – 62,1%). Принципиальная технологическая схема производства двух продуктов представлена на рисунке.



Таким образом, проведённые исследования показывают потенциальную возможность производства спиртового экстракта и гидрофильного фитокомплекса травы фиалки полевой по совмещённой технологической схеме в фармацевтическом производстве.

#### Библиографический список

1. Бубенчиков, Р.А. Фитохимическое и фармакологическое изучение растений рода фиалка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.А. Бубенчиков. - Купавна, 2002. - 23 с.
2. Бубенчиков, Р.А. Стандартизация сырья фиалки полевой (*Viola arvensis* L.) по содержанию флавоноидов / Р.А. Бубенчиков, Н.С. Сергеев // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы XI Международ. съезда. – СПб.: НИИХ СПбГУ, 2005. - С. 236-238.

УДК 615.453

С.А. Сизяков, И.А. Зими́на, К.В. Алексе́ев, С.Е. Милкина, Б.М. Пятин, О.Б. Степаненко, Л.Н. Грушевская

ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, г. Москва

### Разработка состава и контроль качества таблетированной лекарственной формы нового селективного анксиолитика

Разработка новых препаратов, действующих успокаивающе на центральную нервную систему, является актуальной, своевременной и социально значимой задачей. С этой целью в ГУ НИИ фармакологии РАМН синтезирован новый селективный анксиолитик – афобазол (5-этокси-2-2-(морфолино)-этилтиобензимидазола дигидрохлорид). Афобазол оказывает выраженный антипсихотический эффект. В широком диапазоне доз обладает выраженным анксиолитическим действием, которое не сопровождается побочными эффектами, свойственными широко применяемому в клинической практике транквилизаторам бензодиазепинового ряда – седативным, снотворным и миорелаксантным, при этом способствует устранению широкого круга невротических и неврозоподобных расстройств, уменьшая прежде всего эмоциональную напряжённость, тревогу и страх.

Целью исследования стала разработка и стандартизация таблетированной лекарственной формы афобазола 0,005 г.

Изучены технологические свойства субстанции афобазола, такие как сыпучесть, насыпная масса, форма и размер частиц, прессуемость, пористость, растворимость и другие. Афобазол по внешнему виду представляет собой белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, практически не сыпучий, рыхлый, не прессующийся. Проведена работа по подбору оптимальной рецептуры таблеток исходя из физико-химических свойств используемых вспомогательных веществ и субстанции лекарственного препарата. В качестве вспомогательных веществ использованы лактоза, крахмал картофельный и кукурузный, сахарная пудра, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон низкомолекулярный, лудипресс, стеараты. Таблетки готовили методами влажной грануляции и прямого прессования. Полученные таблетки оценивали по показателям: средняя масса, время распадаемости, растворение, прочность на сжатие, истираемость, однородность дозирования и количественное содержание лекарственного вещества, наличие посторонних примесей.

Подлинность определяли методами УФ спектроскопии и ТСХ в сравнении со свидетелем – стандартным образцом афобазола. Для обнаружения посторонних примесей разработана методика ТСХ. Афобазол извлекали из растёртой таблеточной массы системой растворителей хлороформ – диэтиламин (9:1), наносили на пластинку с флуоресцентным индикатором, в качестве свидетеля использовали растворы стандартного образца афобазола разных концентраций. Хроматографирование проводили в системе растворителей: ацетон – гексан – амиака раствор концентрированный (20:20:0,5). Для обнаружения зоны адсорбции использовали УФ излучение с длиной волны 254 нм. Пятна возможных примесей сравнивали по совокупности величины и интенсивности окраски с пятнами свидетелей. Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом. Действующее вещество извлекают из растёртой таблеточной массы 0,01 М раствором кислоты хлороводородной и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 302 нм, соответствующей максимуму поглощения афобазола, параллельно измеряют оптическую плотность стандартного раствора афобазола.

Изучена стабильность таблеток при хранении методом ускоренного старения. Установлен срок годности – 2 года. На основании проведённых исследований установлены нормы качества таблеток афобазола, которые включены в проект ФСП на таблетки афобазола.

В результате проведённых исследований нами подобран оптимальный состав таблеток нового селективного анксиолитика афобазола и разработаны методики стандартизации и контроля качества разработанной лекарственной формы. Полученные таблетки соответствовали требованиям ГФ XI.

#### Библиографический список

1. Аналитический контроль таблетированной лекарственной формы нового селективного анксиолитика / Е.В. Бартнева, М.Ю. Волкова, О.Б. Степаненко и др. // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Материалы 3-й Междунар. науч. конф. – Суздаль, 2001. - С. 15.
2. Сравнительное исследование влияния анксиолитиков афобазола и диазепам на ээг крыс линии MR и MNRA / С.Н. Кожечкин, С.Б. Середенин, Н.Е. Сви́дская, О.Х. Коштыя́нц // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Материалы 3-й Междунар. науч. конф. – Суздаль, 2001. - С. 77.
3. Середенин, С.Б. Фармакогенетические проблемы анксиоселективности / С.Б. Середенин // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Материалы 3-й Междунар. науч. конф. – Суздаль, 2001. - С. 133.
4. Применение метода ВЭЖХ для определения посторонних примесей в лекарственных формах афобазола – таблетках и растворе для инъекций / С.Е. Милкина, Е.Б. Нечаева, В.Л. Багирова и др. // Материалы II Всерос. съезда фармацевтических работников. – Сочи, 2005. - С. 104.

УДК 615.452.2.014.22.03:616.65-002

Л.Е. Старокожко, А.М. Шевченко, О.А. Петишеев

Ставропольская государственная медицинская академия, г. Ставрополь  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**Технологические особенности получения и медицинские аспекты применения суппозиториев с густым экстрактом корня солодки у больных хроническим простатитом**

Известно, что в терапии инфекций, передающихся половым путём (ИППП), используются антибиотики фторхинолонового ряда и макролиды нового поколения. Отмечая их высокую эффективность при лечении указанной группы заболеваний, необходимо подчеркнуть, что они нередко вызывают различные осложнения (дисбактериоз, кандидоз, аллергические реакции и др.). В связи с этим большой интерес вызывают препараты природного, в том числе растительного, происхождения. Обладая многоуровневым действием на организм, они значительно реже вызывают негативные реакции. Поэтому неслучайно наше внимание привлекла солодка голая (СГ). Среди препаратов СГ был использован густой экстракт корней и корневищ (ГЭКС), обладающий антибактериальным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [1]. Учитывая, что весьма частым проявлением ИППП является хронический простатит (ХП), цель настоящего исследования заключалась в разработке технологии и оценке эффективности суппозиториев с ГЭКС для восстановительного лечения больных данной патологией. Исследованию подвергались суппозитории девяти различных композиций с варьированием состава основы.

Таблица 1 – Состав модельных прописей суппозиториев с густым экстрактом корня солодки

Наименование ингредиентов	Количество в различных составах, г								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Экстракт солодки густой	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Полиэтиленгликоль 4000	1,5			1,25					
Полиэтиленгликоль 6000		1,5	1,25						
Полиэтиленгликоль-стеарат			0,25	0,25	0,30				
Масло какао						1,10	1,20	1,15	
Эмульгатор Т2						0,20	0,35	0,3	0,25
Аэросил А 380								0,05	0,05
Витепсол Н 15					1,20				1,20
Воск пчелиный						0,20			
Итого	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25

Суппозитории получали методом выливания в формы, в композициях № 3-9 ГЭКС предварительно эмульгировали полиэтиленгликоль-стеаратом или эмульгатором Т2. Оптимальный состав суппозиториев определён по физико-химическим и технологическим показателям согласно требованиям ГФ XI [2]. Определение твёрдости суппозиторных масс проводили на приборе SBT фирмы "Egwека". Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Технологические и физико-химические показатели суппозиториев с ГЭКС

Наименование показателя	Номер состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Однородность на срезе	Не соотв.	Не соотв.			Не соотв.	Не соотв.	Не соотв.		
Время полной деформации, мин	—	—	—	—	12	21	6	11,5	15,5
Время растворения, мин	46	52	22	28	—	—	—	—	—
Твёрдость, н	31,2	34,5	18,6	26,3	21,2	31,2	22,1	24,3	28,4

Таким образом, оптимальными показателями обладали только композиции № 4 и № 8. Кроме того, с помощью метода УФ спектрофотометрии (258 нм) изучался диализ глицирризиновой кислоты (ГК) из суппозиториев № 4 и из традиционной основы – масла какао (№ 8). Выход ГК в течение 1 часа составил соответственно  $0,123 \pm 0,007$  г (96%) и  $0,046 \pm 0,006$  г (36%). В клинических условиях проведена оценка эффективности ректальных суппозиториев № 4 у 73 больных ХП на курортном этапе реабилитации. Проводилось анкетирование по системе IPSS, пальпаторное, сонографическое исследование трансабдоминальным способом с измерением объёма

ёма, размеров и массы простаты. Исследовали секрет предстательной железы, скорость тока и объём остаточной мочи. Статистический анализ методом Стьюдента показал существенные преимущества лечебного комплекса, в который были включены ректальные суппозитории с ГЭКС. Таким образом, можно сделать вывод о целесообразности использования суппозитория с густым экстрактом корня солодки при восстановительном лечении больных хроническим простатитом.

#### Библиографический список

1. Старокожко, Л.Е. Новые подходы к фитотерапии на курортном этапе реабилитации больных хроническим простатитом / Л.Е. Старокожко, О.А. Петишев, В.В. Чеботарев // Санкт-Петербургские дерматовенерологические чтения: Материалы Рос. науч.-практ. конф. дерматовенерологов. – СПб, 2005. – С. 52.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 151-153.

УДК 615.453.6:612.392

**Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко, И.А. Атласова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ООО «ФармаАТЛАС», г. Якутск

### Обоснование выбора вспомогательных веществ для получения лингвальных таблеток, содержащих «морской кальций» и витамин Д<sub>3</sub>

В районах Крайнего Севера, где неблагоприятные условия внешней среды (низкая температура, полярная ночь), а также изменение традиционного питания инициируют дефицит макроионов и витаминов в организме, особенно остро стоит проблема лечения кальциево-минеральной и витаминной недостаточности.

Целью настоящей работы является разработка скорректированных лингвальных таблеток, содержащих субстанцию «морской кальций», получаемую из раковин моллюсков или гребешков, добытых в экологически чистых акваториях северных морей, и витамин Д<sub>3</sub>. Для этого необходимо было изучить технологические характеристики субстанции, провести выбор вспомогательных веществ, обеспечивающих оптимальное качество разрабатываемых таблеток. Изучение свойств субстанции «морской кальций», представляющей собой измельчённые раковины моллюсков показало, что это аморфный порошок белого цвета, неоднородный по размеру частиц (0,1-1,0 мм) с насыпной массой 0,71 г/см<sup>3</sup> и плохой сыпучестью (2,3 г/с). Получение таблеток из такой субстанции, тем более лингвальных, возможно только с использованием предварительного влажного гранулирования массы. Для выбора количественного и качественного состава вспомогательных веществ (связывающих и скользящих) нами составлено 8 модельных прописей гранулятов, показанных в табл. 1.

**Таблица 1 – Состав модельных гранулятов для таблеток «Морской кальций-Д<sub>3</sub>» (в пересчёте на 1 таблетку)**

Наименование компонентов	Количество компонентов в различных составах (г)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1. «Морской кальций»	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
2. Колекальциферол (витамин Д <sub>3</sub> )	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
3. Кислота аскорбиновая			0,05	0,1			0,05	0,1
4. Кислота лимонная	0,3	0,2	0,1	0,05	0,3	0,2	0,1	0,05
5. Коллидон 25*	0,01			0,01			0,01	
6. Плаздон (S 630)*		0,01			0,01			0,01
7. ПВП, с/м*			0,01			0,01		
8. Тальк	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
9. Кальция стеарат	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

\*Примечание: Указанные ВМВ использовались в качестве связывающих веществ в виде 10% водных растворов.

Указанные в табл. 1 грануляты подвергались оценке по наиболее важным физико-химическим и технологическим показателям по методикам, описанным в литературе [1]. Кроме того, из них на лабораторном прессе при давлении 120 МПа получали модельные двояковыпуклые таблетки диаметром 12 мм, которые также оценивались на соответствие требованиям статьи ГФ XI «Таблетки» [2]. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты оценки физико-химических и технологических показателей модельных прописей таблеток «Морской кальций-Дз»

Наименование показателя	Опт. значение	№ модельной прописи таблеток							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1. Сыпучесть, г/с	8,6-12,0	6,6	6,1	6,8	7,3	7,8	8,4	9,2	8,8
2. Угол естественного откоса (0)	30-40	34	38	33	36	37	35	32	33
3. Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	0,5-0,9	0,68	0,65	0,62	0,60	0,69	0,66	0,64	0,62
4. Прессуемость, Мн	70-100	65	71	76	84	69	82	91	84
5. Давление выталкивания из матрицы, МПа	Не > 10	9,4	8,6	7,4	7,8	8,1	7,2	5,6	6,3
6. Распадаемость, мин	До 60	14	18	22	32	21	18	37	31
Прочность на истирание, %	100-97	96,3	98,2	98,5	99,2	97,2	97,8	99,4	99,0

Как следует из табл. 2, наиболее приемлемыми технологическими и физико-химическими характеристиками обладали таблетки состава № 7, который взят нами за основу в дальнейших исследованиях.

#### Библиографический список

1. *Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Харьков: ООО РупеГ, 1996. - 784 с.*
2. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд. доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - 400 с.*

УДК 615.453

**А.С. Сульдин, И.А. Зимица, К.В. Алексеев, Б.М. Пятин, Н.И. Авдюнина, О.Б. Степаненко, Л.Н. Грушевская**

ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, г. Москва

### Изучение возможности создания твёрдой лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия

Психостимуляторы представляют собой группу психоаналептических средств. Их характерными свойствами являются повышение умственной и физической работоспособности, выносливости к нагрузкам, уменьшение утомления, сохранение и продление состояния бодрствования и временное снижение потребности в сне, улучшение настроения, подавление чувства голода и потребности в пище. Препаратам данной группы присуща важная особенность: стимулирующий эффект особенно отчётливо проявляется при утомлении, т.е. при снижении работоспособности, а в здоровом организме он минимален или отсутствует. Нередко эти препараты именуют психоэнергизирующими средствами, психотониками, психомоторными стимуляторами.

Классификация психостимуляторов основана на их химическом строении. Важнейшими препаратами данной группы являются: производные ксантина – кофеин, кофеин-бензоат натрия; производные фенилалкиламины – амфетамина сульфат (фенамин); производные фенилалкилсиднонимина – сиднокарб, сиднофен; производные пиперидина – метилфенидат (меридил, риталин, центедрин).

Основными недостатками используемых в настоящее время производных фенамина и сиднонимина являются малая продолжительность стимулирующего эффекта и его зависимость от ряда факторов, в том числе и от эмоционально-стрессового состояния субъекта; нарушения когнитивной деятельности; значительное последствие, выражающееся в истощении организма и сопровождающееся снижением физической и умственной работоспособности; значительный наркоманический потенциал.

Указанные недостатки существенным образом ограничивают использование имеющихся психостимуляторов, особенно в условиях выполнения индивидом профессиональной деятельности в экстремальных условиях.

Одним из возможных способов преодоления указанных недостатков является создание комбинированного препарата. В ГУ НИИ фармакологии РАМН разработана и запатентована комбинация сиднокарба с ладастеном в соотношении 1:1, обеспечивающая необходимый фармакологический эффект.

Целью исследования является изучение возможности создания твёрдой лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия.

Изучены физико-химические и технологические свойства субстанций: сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса, форма и размер частиц, смачиваемость, влагосодержание, удельная поверхность, пористость, прессуемость. По внешнему виду субстанции сиднокарба и ладастена представляют собой белые мелкокристаллические порошки. Субстанции лекарственных веществ обладают резко выраженными гидрофобными свойствами, низкой сыпучестью и прессуемостью. Для приготовления смеси для таблетирования использованы

следующие вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, лактоза безводная, лактоза моногидрат (“flow lac” или “spray dried”), кальция фосфат дигидрат, крахмал для прямого прессования, вода очищенная, спирт этиловый, крахмал, сахар, стеариновая кислота, кальция и магния стеарат, 5 и 7,5% крахмальный клейстер, 3% раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 10% раствор поливинилпирролидона, 2 и 3% раствор метилцеллюлозы.

Таблетки приготовлены методами влажной грануляции и прямого прессования. Полученные таблетки оценивали по показателям: средняя масса, время распадаемости, растворение, прочность на сжатие, истираемость, однородность дозирования и количественное содержание лекарственных веществ.

В результате исследований изучены физико-химические и технологические свойства субстанций лекарственных веществ и подобран оптимальный состав вспомогательных веществ для создания твёрдой лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия.

#### **Библиографический список**

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: В 2 т. / М.Д. Машковский.* – М., «Медицина», 1993. – С. 143-150.
2. Александровский, Ю.А. *Психофармакотерапия пограничных психических расстройств / Александровский Ю.А., Бардеништейн Л. М., Аведисова А.С.*— М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.— 250 с.
3. Середенин, С.Б. *Фармакогенетические проблемы анксиоселективности / С.Б. Середенин // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Материалы 3-й Междунар. конф. — Суздаль, 2001. — С. 133.*

УДК 615.451.012.07

**Е.П. Федорова, О.Н. Денисенко, Ю.О. Денисенко, А.С. Саушкина, Л.В. Челова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Получение и исследование эхинацеи пурпурной экстракта жидкого по ресурсосберегающей технологии**

В настоящее время остро встаёт вопрос обеспечения профилактической медицины высокоэффективными лекарственными и лечебно-профилактическими препаратами, способными регулировать адаптивные процессы, направленные на поддержание динамического равновесия, психических и физических функций человека в условиях постоянно изменяющихся природных и социальных факторов. Поэтому ведётся поиск новых эффективных иммуномодуляторов. Источником получения таких препаратов являются, в том числе, и лекарственные растения [2].

Род эхинацеи занимает ведущее положение среди иммуностимулирующих растений. Исследования показали, что это растение может предупреждать инфицирование в условиях ослабленного иммунитета и повысить устойчивость к инфекциям, особенно к гриппу. Растение может также применяться при иммунной недостаточности, возникающей на фоне химиотерапии и т.д.

Среди отечественных лекарственных форм, применяемых на основе эхинацеи пурпурной, следует отметить желатиновые капсулы с 325 мг порошка из корней, настойку из травы, жидкий экстракт, экстракт-концентрат, сироп из экстракта концентрата. Для детской и гериатрической практики вместо спиртовых извлечений предложено использовать суппозитории с экстрактом эхинацеи [4].

Цель наших исследований – разработка эхинацеи пурпурной экстракта жидкого по ресурсосберегающей технологии, его стандартизация и расширение ассортимента лекарственных форм на его основе.

Для предварительных теоретических расчётов и научно обоснованного управления экстракционным процессом галенового производства необходимо иметь полную информацию об основных параметрах растительного сырья. К ним относятся такие показатели, как влажность, количество экстрактивных веществ, коэффициент увеличения объёма и образования внутреннего сока. Определение технологических параметров растительного сырья осуществляли согласно методическим рекомендациям, разработанным на кафедре технологии лекарств.

На основании проведённых исследований разработана технология эхинацеи экстракта жидкого. Проведена экспериментальная проверка предполагаемой технологии производства экстракта, обеспечивающая высокую эффективность экстракции. Для подтверждения высокой эффективности предлагаемой технологии получения эхинацеи экстракта жидкого провели сравнение фактической и теоретической эффективности экстракции.

Качество сырья оценивали по содержанию флавоноидов. По данным анализа сырья рассчитали фактическую эффективность экстракции.

Результаты проведённых опытов показывают, что фактическая эффективность экстракции практически близка к теоретически вычисленной (табл. 2).

Таблица 1 – Результаты оценки качества сырья эхинацеи пурпурной травы по товароведческим и технологическим показателям

№ п/п	Параметры		Значение параметра
	обозначение	размерность	
1	G – масса сырья	г	77,9
2	B – влажность сырья	%	9,0
3	X – содержание экстрактивных веществ в сырье	%	20,7
4	$\hat{r}$ – масса экстрагента, взятого для экстракции	г	278,0
5	V – объём экстрагента, взятого для экстракции	см <sup>3</sup>	313,95
6	P – плотность экстрагента	г/см <sup>3</sup>	0,8855
7	P <sub>p</sub> – плотность растворителя	г/см <sup>3</sup>	0,8890
8	P <sub>u</sub> – плотность извлечения	г/см <sup>3</sup>	0,9031
9	P <sub>1</sub> – концентрация спирта в экстрагенте	% (по объёму)	70,0
10	P – концентрация спирта в экстрагенте	% (по массе)	62,4
11	P <sub>p</sub> – концентрация спирта в растворителе	% (по массе)	60,87
12	a – объём слитого извлечения	см <sup>3</sup> /г	178,74
13	d – масса слитого извлечения	г	161,4
14	C – масса извлечения, взятого на анализ	г	25,8731
15	V <sub>1</sub> – объём извлечения, взятого на анализ	см <sup>3</sup> /г	28,6519
16	v – привес бюкса	г	1,3840
17	K <sub>n</sub> – коэффициент поглощения сырья	см <sup>3</sup> /г	1,74
18	K – коэффициент образования внутреннего сока	см <sup>3</sup> /г	1,9863
19	Z – коэффициент увеличения объёма	см <sup>3</sup> /г	0,798

Таблица 2 – Сравнение фактической и теоретической эффективности экстракции

Общая масса сырья	Содержание флавоноидов в сырье	Общий объём извлечения	Концентрация веществ в извлечении	Эффективность фактическая	Эффективность теоретическая
Q (г)	$\beta$ (%)	E (см <sup>3</sup> )	$\lambda$ (%)	Sф (%)	S (%)
300	1,89	585	0,590	81,4	85,4

Проведённое сравнение предлагаемой нами технологии эхинацеи экстракта жидкого и получение жидкого экстракта методом реперколяции по Чулкову показало, что фактическая эффективность экстракции по методу Чулкова составила 53,47%, т.е. на 32% ниже теоретической эффективности и на 27,9% ниже ресурсосберегающей технологии.

Нормы качества устанавливали по показателям, приведённым в ГФ XI [1]. Этими показателями являются: содержание сухих веществ, тяжёлых металлов, концентрации спирта в экстракте, его плотность, содержание действующих веществ.

Содержание сухого остатка в эхинацеи экстракте жидком, полученном методом реперколяции по Чулкову, составил 3,9%, по ресурсосберегающей технологии – 4,7-6,71%, т.е. несколько выше.

Плотность исследованных образцов эхинацеи экстракта жидком составляет от 0,925 до 1,0037.

Содержание спирта в исследуемых образцах эхинацеи экстракта жидком составляет по массе от 34,97 до 47,47%, по объёму – от 41,87 до 55,30%.

Идентификацию по качественному составу основных групп веществ экстракта проводили по сапонинам, полисахаридам, флавоноидам, оксикоричным кислотам методом БХ и ТСХ.

Изучение литературы и действующей НД показало, что, как правило, качество спиртовых извлечений из травы эхинацеи оценивают по содержанию оксикоричных кислот методом УФ спектрофотометрии [2]. Для этого нами были изучены УФ спектры поглощения опытных образцов экстракта эхинацеи жидкого.

Проведённые нами испытания показали, что УФ спектры поглощения анализируемых препаратов имеют максимумы при (328±2) нм, минимумы при (265±2) нм и перегибы в области 300-320 нм и 200-400 нм. Это соответствует поглощению суммы оксикоричных кислот [3].

На основании проведённых исследований разработана методика количественного определения содержания суммы оксикоричных кислот в анализируемом препарате, которые представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Содержание суммы оксикоричных кислот в пересчёте на цикориевую кислоту в эхинацеи экстракте жидком

$A_x$	Найдено суммы оксикоричных кислот (X, %)	Метрологические характеристики
0,882	1,410	$\bar{X} = 1.41$ $S = 0,009$ $S\bar{x} = 0,004$ $\Delta\bar{X} = 0,008$ $\bar{\varepsilon} = 0,56\%$ $\Delta X \pm \bar{x} = 0,008 \pm 1.41$
0,890	1,420	
0,886	1,416	
0,888	1,419	
0,881	1,408	
	$\bar{X} = 1.41$	

Содержание суммы оксикоричных кислот в анализируемых образцах препарата находится в интервале от 1,408 до 1,420, поэтому нами установлен нижний предел суммы оксикоричных кислот в экстракте эхинацеи пурпурной, который составил 1,408%.

Содержание суммы оксикоричных кислот в пересчёте на цикориевую кислоту в жидком экстракте эхинацеи, полученном методом реперколяции по Чулкову, составило 1,007%.

Это сравнение позволяет сделать вывод, что применение ресурсосберегающей технологии по сравнению с реперколяцией по Чулкову даёт экономическую эффективность 28%.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - С. 138.
2. ВФС 42-2371-94. Трава эхинацеи пурпурной. – 8 с.
3. Разработка способов анализа суппозиториев, содержащих экстракт эхинацеи / А.С. Саушкина, В.А. Карпенко, Е.П. Федорова и др. // Регион. конф. по фармации и фармакологии (59; 2004; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск: ПятГФА, 2004. - С. 213-214.
4. Федорова, Е.П. Технология суппозиториев с экстрактом эхинацеи / Е.П. Федорова, Ю.О. Денисенко, А.С. Саушкина // Регион. конф. по фармации и фармакологии (60; 2005; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск: ПятГФА, 2005. - С. 158-159.

УДК 615.2/3.8.07

Л.М. Федосеева, Н.Н. Кнауб, М.А. Квятковская

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

#### Изучение технологических свойств лопуха большого листьев

Равновесные способы экстрагирования в системах твёрдое тело – жидкость предполагают равенство концентрации веществ во всех точках системы, при этом экстрагируемые вещества распределяются на ступени экстракции пропорционально объёмам жидкости, образующей внутренний и внешний соки. В настоящее время мерой объёма жидкости, образующей внутренний сок, принято считать коэффициент поглощения или пористость сырья [1,2]. Но оба эти показателя являются только мерой свободного пространства, в которое вместится определённое количество экстрагента. Растительное сырьё, обладая определённой пористостью, содержит экстрактивные вещества и влагу. От пористости зависит объём экстрагента, поступающего в сырьё. Однако в поглощённом экстрагенте растворяются экстрактивные вещества и вода, содержащаяся в лекарственном сырье, поэтому объём раствора, образовавшегося в сырье, значительно больше объёма поглощённого экстрагента. Мерой объёма внутреннего сока является коэффициент образования внутреннего сока.

Для более эффективного процесса экстрагирования, прогнозирования и нормирования качества экстрактов необходимо знать технологические свойства лекарственного растительного сырья [3,4].

Целью настоящей работы является установление технологических свойств листьев лопуха большого, которые используются нами для получения экстракта.

Оценку степени экстрагируемости сырья и выхода готового продукта ведут по количеству экстрактивных и действующих веществ. Установлено, что содержание экстрактивных веществ лопуха листьев составило 36,51% (экстрагент – вода очищенная), содержание дубильных веществ – 8,34%, флавоноидов – 1,57%.

Проводили определение следующих технологических показателей: насыпную массу, коэффициент наполнения, коэффициент поглощения, коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ, коэффициент образования внутреннего сока по методике, разработанной И.А. Муравьевым и Ю.Г. Пшуковым [3,4].

Объёмную и насыпную массу необходимо учитывать при определении объёма, занимаемого сухим и набухшим сырьём, внешним соком, которые позволяют определить: соотношение сырья и экстрагента, изменение

объёма внутреннего и внешнего сока при набухании сырья, концентрацию веществ во внутреннем и внешнем соке при изменении их объёмов.

Насыпная масса служит мерой объёма, занимаемого единицей массы измельчённого сырья.

Коэффициент наполнения сырья – объём жидкости, необходимой для заполнения промежутков между частицами единицы массы сухого, плотно уложенного сырья.

Коэффициент вытеснения сырья – объём жидкости, вытесняемой при погружении в неё единицы массы сухого сырья.

Коэффициент поглощения сырья – объём экстрагента, поглощённого единицей массы сырья при его набухании.

Коэффициент образования внутреннего сока – объём внутреннего сока, образовавшегося в единице массы сырья при растворении в поглощённом экстрагенте капиллярной влаги и экстрактивных веществ.

Коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ – увеличение объёма экстрагента при растворении в нём единицы массы экстрактивных веществ.

В табл. 1 представлены результаты определения технологических показателей лопуха большого листьев.

**Таблица 1 – Результаты определения технологических показателей лопуха большого листьев**

Показатель	Числовые значения	Метрологические характеристики n=3 p=95% tp=4,3
Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	0,16±0,05	Sx=0,004 E=0,06%
Коэффициент наполнения сырья, см <sup>3</sup> /г	3,04±0,02	Sx=0,005 E=0,02%
Коэффициент вытеснения сырья, см <sup>3</sup> /г	1,21±0,02	Sx=0,004 E=0,02%
Коэффициент поглощения сырья, см <sup>3</sup> /г	2,27±0,02	Sx=0,005 E=0,04%
Коэффициент образования внутреннего сока, см <sup>3</sup> /г	2,43±0,02	Sx=0,007 E=0,024%
Коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ, см <sup>3</sup> /г	0,61±0,02	Sx=0,006 E=0,027%

### Выводы

Для более эффективного процесса экстрагирования, прогнозирования и нормирования качества экстракта лопуха листьев в результате исследований установлены технологические свойства сырья: насыпная масса – 0,16 г/см<sup>3</sup>; коэффициент наполнения сырья – 3,04 см<sup>3</sup>/г; коэффициент вытеснения сырья – 1,21 см<sup>3</sup>/г; коэффициент поглощения – 2,27 см<sup>3</sup>/г; коэффициент образования внутреннего сока – 2,43 см<sup>3</sup>/г; коэффициент увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ – 0,16 см<sup>3</sup>/г.

### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2 - 400 с.
2. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. - М., 1976. - 278 с.
3. Пищуков, Ю.Г. Методика определения коэффициентов поглощения, образования внутреннего сока и увеличения объёма при растворении экстрактивных веществ / Ю.Г. Пищуков // Фармация. - 1990. - № 4. - С. 24-27.
4. Муравьев, И.А. Теоретические основы производства жидких экстрактов методом перколяции с законченным циклом / И.А. Муравьев, Ю.Г. Пищуков. - Пятигорск, 1988. - 57 с.

УДК 615.41:577.15

**Е.В. Флисюк, Е.И. Саканян, С.П. Налимов**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### **Влияние равномерности распределения массы плёночных покрытий на распадаемость и высвобождение действующих веществ из таблеток**

В производстве таблеток нанесение покрытий, как правило, является заключительной технологической стадией, поэтому и их качество во многом зависит от организации этого процесса.

В настоящее время наиболее перспективными и современными из всех существующих видов покрытий (дражированных, прессованных, суспензионных и плёночных) являются плёночные покрытия, обладающие целым рядом преимуществ перед другими видами оболочек, а именно: незначительным увеличением массы и объёма таблетки, сохранением её геометрических параметров, непродолжительностью процесса покрытия во времени [1]. В отличие от дражированных, плёночные покрытия не требуют полировки и глянецовки, не ухудшают растворимости лекарственных веществ, создают условия для избирательной абсорбции лекарственных веществ в любом отделе ЖКТ. Свойства плёночных покрытий позволяют использовать их для совмещения хи-

мически несовместимых лекарственных веществ в одной лекарственной форме, а также для регулирования скорости абсорбции лекарственных веществ. С экологической точки зрения, целесообразным является нанесение покрытий, полученных на основе водных растворов полимеров [2]. Однако вопросы контроля качества таблеток, покрытых оболочками, остаются достаточно актуальными.

Как известно, существующие стандарты качества количественно не регламентируют такой показатель качества покрытых таблеток, как равномерность покрытия. Вместе с тем, проведённый анализ показал, что одной из наиболее распространённых причин брака таблеток с покрытием является неоднородность окраски, которая как раз и характеризует неравномерность покрытия, что в свою очередь приводит к различию в распадаемости и растворении таблеток, полученных в пределах одной технологической серии.

Экспериментальные исследования нанесения плёночных покрытий, проведённые в аппаратах различных конструкций, показали [3], что равномерность распределения материала покрытия по поверхности таблетки достигается гораздо быстрее, чем по их числу, а масса покрытия отдельных таблеток при этом изменяется до 2 раз. Поэтому повышение однородности покрытия таблеток является важной технологической задачей.

Одним из основных критериев оценки качества покрытия таблеток является их распадаемость и растворение. Изучение влияния массы оболочки на распадаемость и растворение таблеток, отобранных из одной серии, проводили на таблетках ибупрофена, метионина и апрессина. Результаты исследований времени распадаемости на примере таблеток апрессина, покрытых защитной оболочкой на основе поливинилового спирта, приведены на рис. 1.

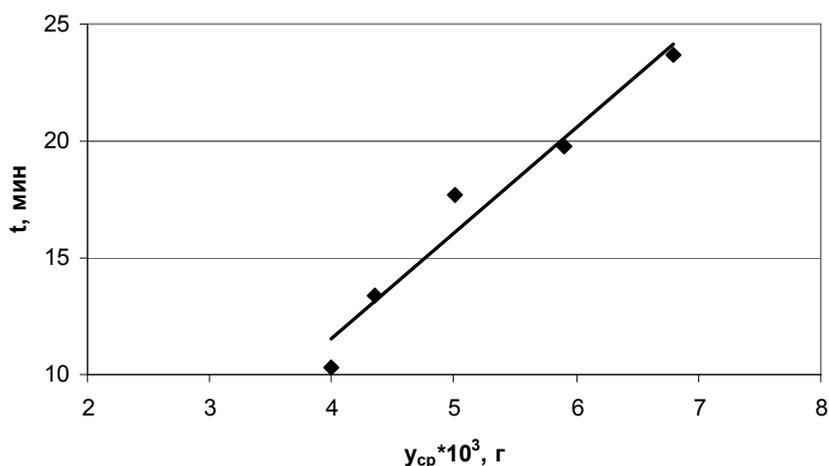


Рисунок 1 – Зависимость времени распадаемости таблеток апрессина от массы покрытия

Анализ результатов проведённого исследования показал, что масса оболочки таблеток оказывает существенное влияние на время их распадаемости и имеет линейный характер. Так, при увеличении массы оболочки от  $4 \cdot 10^{-3}$  до  $7 \cdot 10^{-3}$  г время распадаемости таблеток изменяется от 13 до 24 минут.

Кроме того, проведено изучение влияния массы оболочки таблеток метионина, ибупрофена и апрессина на высвобождение действующего вещества. Для анализа были выбраны таблетки апрессина из одной серии с различной массой покрытия на них – от  $3,75 \cdot 10^{-3}$  до  $7,05 \cdot 10^{-3}$  г. Результаты этого исследования представлены на рис. 2. Анализ полученных кривых показал, что с увеличением массы оболочки количество высвобожденного вещества уменьшается, причём с увеличением времени растворения от 10 до 45 мин разница в количестве высвобожденного апрессина возрастает от 6 до 20%.

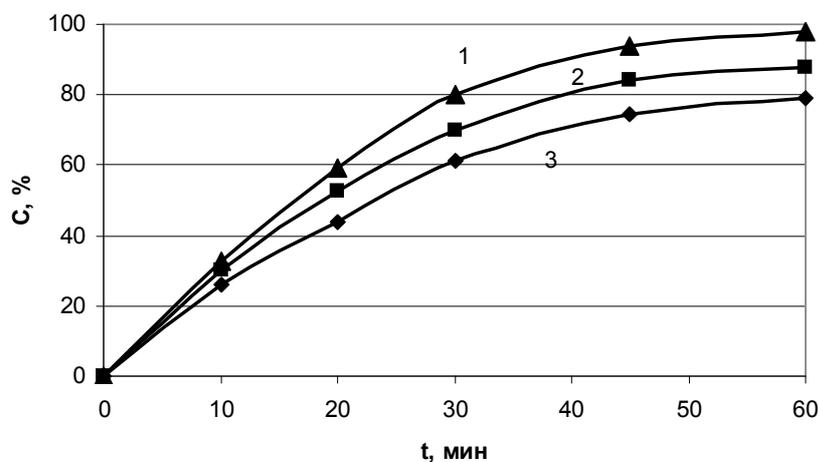


Рисунок 1 – Зависимость кинетики высвобождения апресина от массы оболочки таблетки: 1 –  $y_{ср}=3,75 \times 10^{-3}$  г; 2 –  $y_{ср}=4,25 \times 10^{-3}$  г; 3 –  $y_{ср}=7,05 \times 10^{-3}$  г

Таким образом, проведённые исследования показали, что обеспечение равномерности покрытия таблеток является важной технологической задачей, для решения которой необходимо совершенствование как самой технологии нанесения покрытий, так других факторов, включая аппаратное оформление этого процесса.

#### Библиографический список

1. Теоретическое и экспериментальное исследование нанесения пленочных покрытий на таблетки лекарственных препаратов в фонтанирующем слое / Флисюк Е.В., Ефимова Л.С., Минина С.А., Налимов С.П. // Деп. в ВИНТИ РАН 24.02.89, № 1271-В89.
2. Исследование и моделирование процесса покрытия таблеток пленочными оболочками / Флисюк Е.В., Ефимова Л.С., Налимов С.П., Минина С.А. // Результаты и перспективы научных исследований по биотехнологии и фармации: Тез. докл. - Л., 1989. - С. 118-119.
3. Кинетика нанесения пленочных покрытий на таблетки в фонтанирующем слое / Налимов С.П., Флисюк Е.В., Ефимова Л.С., Минина С.А. // Хим.-фармац. журн. - 1989. - № 11. - С. 1381-1383.

УДК 615.252.349+615.451.6+615.322 (571.6)

В.П. Фогт, Т.А. Степанова

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### Оптимизация способа получения противодиабетического экстракта жидкого

На кафедре фармакогнозии и ботаники ДВГМУ разработан противодиабетический сбор на основе дальневосточных лекарственных растений. В состав сбора включены плоды калины и шиповника, листья брусники, побеги черники и другие виды сырья. В настоящее время проводится исследование по возможности получения готовой лекарственной формы из сбора. Наиболее близкой к настою по химическому составу лекарственной формой является экстракт жидкий водно-спиртовой.

Для обоснования возможности получения экстракта было проведено сравнительное изучение комплекса биологически активных веществ (БАВ) сбора, настоя и экстракта. Качественный состав комплекса действующих веществ в анализируемых объектах оценивался с помощью хроматографических методов ВЭТСХ и ВЭЖХ, а также качественных реакций.

Исследования показали присутствие в сборе и экстракте флавоноидов, фенолов, органических кислот, моносахаров и полисахаридов. Из флавоноидов идентифицированы рутин, кверцетин, кемпферол. Подтверждено наличие арбутина. Установлено присутствие яблочной, аскорбиновой, янтарной и бензойной кислот. В углеводном составе присутствуют глюкоза, фруктоза, галактоза. Количественно определялось содержание флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии, экстрактивных и дубильных веществ по методикам ГФ XI [1,2].

Результаты качественного и количественного анализа подтвердили предположение о возможности создания новой лекарственной формы на основе прописи противодиабетического сбора.

Экстрагирование растительного сырья проводилось методом реперколяции с незавершённым циклом. В целях оптимизации технологии изучались следующие факторы, оказывающие влияние на выход БАВ: измельчённость индивидуальных сырьевых источников, концентрация спирта этилового, используемого в качестве экстрагента, способ закладки сырья в перколяторы. Измельчённость для каждого из сырьевых компонентов прописи выбиралась, исходя из содержания экстрактивных веществ в спирто-водных извлечениях сырья, измельчённого до размеров частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5, 1, 2, 3 и 5 мм. В результате эксперимента выбран оптимальный размер частиц для каждого сырьевого источника, при котором наблюдается достаточно полное истощение сырья.

Для изучения влияния концентрации спирта этилового на выход БАВ были получены экстракты из смеси компонентов прописи методом перколяции. Анализировались спиртовые экстракты, полученные с использованием 40% и 70% спирта этилового. Качество извлечений оценивалось по пяти группам БАВ и экстрактивным веществам. В 40% спирт преимущественно переходят экстрактивные вещества, вещества фенольной природы и полисахариды. Дубильные вещества и органические кислоты в равной степени экстрагируются 40% и 70% спиртом этиловым. Выход флавоноидов достоверно выше в извлечении, полученном с использованием спирта этилового 70%. Поскольку исследуемые группы БАВ, за исключением флавоноидов, лучше экстрагируются 40% спиртом, либо в равном количестве обоими растворителями, в качестве экстрагента был выбран спирт этиловый 40%.

Дальнейшая оптимизация технологии получения экстракта позволила значительно увеличить содержание флавоноидов в извлечении с 0,2 до 0,5%. С этой целью использовалась послойная закладка сырья в перколяторы. Сырьё, рандомизированное по содержанию экстрактивных веществ, закладывалось в перколяторы в порядке возрастания содержания экстрактивных веществ (способ 1) и в порядке убывания содержания экстрактивных веществ (способ 2). Полученные экстракты анализировались по вышеназванным группам БАВ.

Эксперимент проводился в два этапа – на модельном образце и образце экстракта.

В первом варианте использовались только три компонента прописи (с максимальным, средним и минимальным содержанием экстрактивных веществ) для более наглядного наблюдения процессов, протекающих во время экстракции. Содержание БАВ, кроме полисахаридов, оказалось достоверно выше в экстракте, полученном по способу 2. В экстракте, полученном по способу 1, полисахаридов в 1,5 раза больше.

Вторая часть эксперимента включала в себя получение экстрактов по 1 и 2 способу с использованием всех компонентов прописи. Результаты эксперимента показали преимущество экстракта, полученного по способу 2, по всем анализируемым показателям. Содержание экстрактивных веществ составило 30%, флавоноидов – 0,6%, фенолов – 20%, дубильных веществ – 7%, органических кислот – 1,2%, полисахаридов – 7%. Соответствующие показатели экстракта, полученного по способу 1 – 25%; 0,5%; 18%; 5%; 0,2%; 5%.

Таким образом, при разработке технологии получения противодиабетического экстракта жидкого выбрана измельчённость сырьевых компонентов, концентрация спирта этилового, способ закладки сырья в перколяторы.

В настоящее время изучается влияние соотношения сырьё – экстрагент, продолжительности экстрагирования и количества ступеней экстракции.

#### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
2. Цимбалит, Н.А. Стандартизация сахарпонижающего сбора / Н.А. Цимбалит, Т.А. Степанова, А.Е. Будю // Фармация. – 2005. – № 4. – С. 12-14.

УДК 615.322'454.014.22'47.015.14

**А.А. Чахирова, В.В. Верещагина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Биофармацевтические исследования лекарственных форм с маслом рябины обыкновенной**

Масло из плодов рябины обыкновенной расширяет возможности создания новых лекарственных препаратов на его основе, поэтому дальнейшей целью наших исследований явилась разработка мази и суппозиторий, обладающих противовоспалительным и ранозаживляющим действием. В связи с этим внимание привлекает применяемая в народной медицине мазь, содержащая в своём составе масляные экстракты лекарственных растений, содержащих каротиноиды, настойку календулы, сок каланхоэ, масла лука и чеснока.

Предлагаемая мазь имеет следующий состав: масляные экстракты чеснока, лука и масла туи, настойка календулы, масло рябины обыкновенной, сок каланхоэ. При разработке состава мази целесообразным было не вводить в неё большое количество вспомогательных веществ, чтобы не снижать концентрацию активных ингредиентов. Известно, что применение мазей гелеобразной консистенции, без использования жирных основ

благоприятно влияет на течение раневого процесса, задерживает образование грануляционно-фиброзной ткани. Поэтому в качестве загустителя использовали аэросил, выбор которого обусловлен противовоспалительной активностью самого аэросила, его способностью инкорпорировать значительные количества жидкости и совместимостью не только с гидрофильными, но и с липофильными компонентами, с образованием олео- и гидрогелей. При использовании других вспомогательных веществ, таких как карбопол, ПЭГ наблюдалось расслоение мази с выделением гидрофильной фракции, либо концентрация вспомогательных веществ была настолько велика, что приводило к существенному снижению концентрации действующих веществ.

Для определения намазываемости 0,5 г мази помещали на предметное стекло, накрывали сверху вторым стеклом, после чего на них помещали одинаковый груз. Мази под действием груза растекались, образуя пятно определённого диаметра. Диаметр образовавшегося пятна составляет 3,8 см, что говорит об удовлетворительной способности мази.

Для определения прилипаемости навески мазей по 0,5 г помещали на фалангу указательного пальца с помощью шпателя, не втирая в кожу. После этого делали отпечатки пальцев на целлофане (пока не исчезнут следы отпечатков). Затем равномерно по всей поверхности целлофана насыпали небольшое количество цинка оксида и подсчитывали проявленные отпечатки. В результате установлено, что мазь обладает хорошей прилипаемостью (21 отпечаток).

Определены реологические свойства мази: вязкость мази составляет  $\eta$  85,6 Па\*с, а предельное напряжение сдвига  $Q=67,06$  Па/см<sup>2</sup>, что позволяет судить об удовлетворительных потребительских свойствах.

Были проведены фармакологические исследования предлагаемой мази. О ранозаживляющем действии судили по кинетике уменьшения площади ожоговой или линейной кожной раны. Исследования проводили по сравнению с маслом облепиховым. Предложенная мазь способствует сокращению ожоговой поверхности в 2 раза интенсивнее, чем масло облепиховое по отношению к термическому ожогу и в 1,5 раза – по отношению к химическому; по положительному влиянию на репарацию линейной кожной раны в 1,5 превосходит масло облепиховое.

Противовоспалительную активность оценивали по влиянию на течение воспалительного процесса, вызванного имплантацией чужеродного тела по сравнению с маслом облепиховым и бутадиона мазью. По влиянию на течение воспалительного процесса предлагаемая мазь превосходит как масло облепиховое, так и бутадиона мазь, причём по сравнению с маслом облепиховым эффективность выше более чем в 2 раза через 2-е суток наблюдения.

Предлагаемая композиция обладает способностью снижать накопление экссудата в очаге воспаления и задерживать образование грануляционно-фиброзной ткани, формирующейся во второй фазе воспаления и превосходит по этим параметрам препараты сравнения.

Проведено изучение мембраностабилизирующей активности предлагаемого средства. Исследования проводили на модели кислотного гемолиза. Об уровне активности судили по результатам измерения оптической плотности супернатанта после 30 минутной инкубации при 37°C и центрифугирования.

Таким образом, данное средство по сравнению с известными имеет следующие преимущества: более эффективное противовоспалительное, противоожоговое и ранозаживляющее действие, что определяет возможность применения разработанной лекарственной формы в области малой хирургии, травматологии, терапии при лечении трофических язв.

Кроме того, разработана технология суппозиторий с маслом рябины. Для этого нами методом выливания в полистирольные формы изготавливались суппозитории. Масло в количестве 0,5 г на 1 суппозиторий вводили в расплавленную основу при температуре 40-50°C по типу раствора [2]. Первым этапом исследований явилось изыскание рациональной суппозиторной основы, обеспечивающей максимальный лечебный эффект. Так как масло рябины и, соответственно, входящие в его состав БАВ, являются липофильными веществами, для приготовления суппозиторий использовали гидрофобные основы: витепсол, новата и основу «твёрдый жир» типа В.

Для проведения биофармацевтического анализа суппозиторий с маслом рябины обыкновенной был использован способ высвобождения липофильных веществ из мягких лекарственных форм в модельных условиях. В качестве модельной среды, характеризующей гидрофильно-липофильный баланс структур организма и оптимально приближающийся по свойствам к живой ткани, использовалась среда, состоящая из равных частей эмульсий прямого (вазелин, вода очищенная, желатоза) и обратного типа (вазелин, вода очищенная, эмульгатор Т2), эмульсии 2-х типов смешивали в соотношении 1:1 и получали однородную массу белого цвета, нераспадающуюся при комнатной температуре в течение 15 суток. Готовую модельную среду выносили в высушенные пробирки Вассермана. Изучение высвобождения лекарственных веществ из суппозиторий проводили в течение 72 часов в термостате при температуре 37°C.

Способность к высвобождению масла рябины из различных суппозиторных основ оценивали по величине окрашенной зоны модельной среды.

Графическая зависимость интенсивности высвобождения масла рябины из суппозиторий показана на рис. 1.

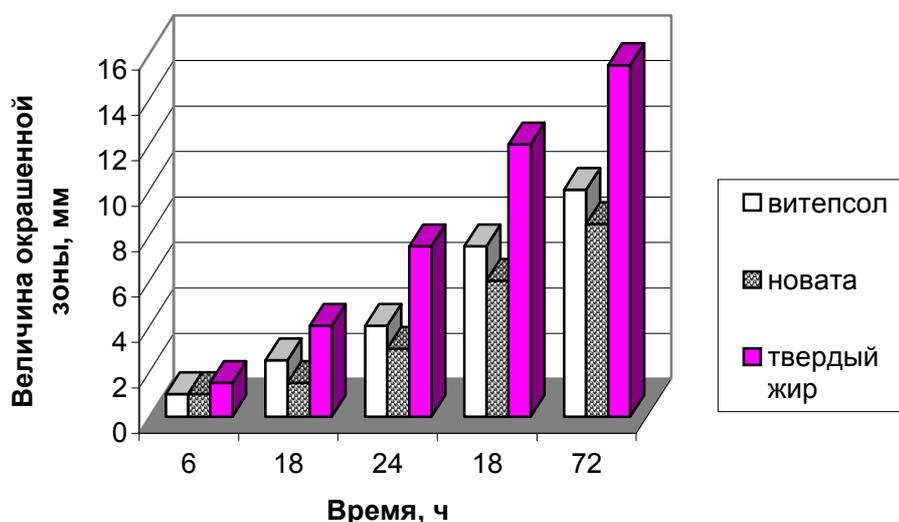


Рисунок 1 – Степень высвобождения каротиноидов из суппозитория с маслом рябины

В начальном интервале времени заметных преимуществ, какой-либо основы обнаружено не было. Через 72 часа установилось заметное увеличение высвобождения каротиноидов из твёрдого жира. Для более точного анализа высвобождения каротиноидов из суппозитория на различных основах провели количественное определение фотоколориметрическим методом.

Результаты количественного определения продифундировавшихся каротиноидов подтвердили данные, полученные при определении степени диффузии препарата из суппозитория по величине окрашенной зоны модельной среды.

Таблица 1 – Количественная оценка степени высвобождения каротиноидов из суппозитория с маслом рябины (72 часа)

Основа	Оптическая плотность раствора
Витепсол	0,123
Новата	0,09
Твёрдый жир	0,145

Из исследованных основ, основа «твёрдый жир» типа В, обеспечивает наибольшую степень высвобождения каротиноидов. Суппозитории получали методом выливания в полистирольные формы. Масло в количестве 0,5 г на один суппозиторий массой 2,5 г, вводили в расплавленную основу при температуре 40-50°C по типу раствора. Полученные суппозитории полностью удовлетворяли всем требованиям фармакопейной статьи «Суппозитории» [1].

Стандартизировать суппозитории рекомендуется по содержанию каротиноидов, которое должно быть не менее 0,5 мг.

Исследования по установлению срока годности показали, что суппозитории сохраняют стабильность в течение не менее 2-х лет.

Таким образом, на основе масла рябины, полученного по предложенной технологии, разработаны эффективные лекарственные формы, позволяющие расширить ассортимент противовоспалительных и ранозаживляющих средств.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 151-153.
2. ВФС 42-2015-90 «Суппозитории с маслом облепиховым».

УДК 615.242'453.23.035.4.07

А.М. Шевченко, Е.И. Распопов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка и исследование шипучих минеральных и фитоминеральных комплексов

Широкая распространённость заболеваний органов пищеварения, особая тяжесть их течения, склонность к рецидивам и осложнениям, вызывает необходимость поиска новых средств для их лечения и профилактики. Лечебно-профилактические свойства минеральных вод региона КМВ широко известны во всем мире. Для лечения заболеваний печени и ЖКТ широко используются минеральные воды типа «Ессентуки», «Славяновская» и др. Кроме того, для усиления и придания направленности фармакологического действия минеральных вод в последнее время используются различные фитодобавки, содержащие флавоноиды, дубильные вещества, антраценпроизводные, эфирные масла и др. Это направление получило название бальнеофитотерапия.

Однако использование преимуществ бальнеотерапии уникальными источниками КМВ не всегда доступно из-за удалённости многих регионов, сложностью транспортировки минеральных вод в районы с различными климатическими условиями (особенно в районы Крайнего Севера), небольшим сроком их хранения (6-12 мес.). Поэтому вполне обоснованно возникает вопрос создания сухих минеральных вод, оптимальной лекарственной формой для которых могут быть шипучие таблетки или гранулы. Это позволит соединить лечебные факторы минеральных вод с преимуществами твёрдых дозированных шипучих лекарственных форм: высокой биологической доступностью, удобством приёма, точностью дозирования, высокой компактностью, устойчивостью к воздействию неблагоприятных механических и климатических факторов (особенно низких температур). Кроме того, удобство хранения и транспортировки, продолжительный срок хранения, а также гигиеничность производства, возможность его полной механизации и автоматизации могут способствовать широкому распространению разрабатываемых лекарственных форм и использованию их в самых нетрадиционных сферах деятельности человека (в подводных плаваниях, в космосе, походах и т.п.).

Целью наших исследований явилось создание сухих лечебно-профилактических шипучих напитков в виде таблеток и гранул, содержащих солевые комплексы минеральных вод, которые могут использоваться для коррекции функций гастродуоденальной системы. За основу были взяты минеральные воды Ессентукского и Железноводского месторождений, как наиболее часто используемые для профилактики и лечения заболеваний ЖКТ и печени.

На основе химических анализов ионного и газового состава минеральных вод «Ессентуки № 17», «Ессентуки № 4» и «Славяновская» по специальным методикам [1] проведены расчёты гипотетического состава солей и газообразующих компонентов, разработан способ получения быстрорастворимых таблеток и гранул на их основе, который запатентован.

Установлены нормы качества разработанных шипучих таблеток и гранул на основе солевых комплексов минеральных вод: содержание ионов ( $\text{мг/дм}^3$ )  $\text{Na}^+\text{+K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Cl}^-$ ; средняя масса таблетки (г) – 3,15-3,35; pH раствора – 6,0-7,0; распадаемость (мин.) – не более 3 мин.; кислото-нейтрализующая способность ( $\text{мл/г}$  0,1 N HCl) – не менее 40  $\text{мл/г}$ ; потеря в массе таблеток (%) – не более 2%; содержание  $\text{CO}_2$  (% в 1 таблетке) – не менее 17%. Указанные параметры послужили основанием для проверки норм качества разработанных БАД в процессе хранения. Установленный срок стабильного хранения в упаковках с влагопоглотителем составил 3 года.

На основе шипучих минеральных комплексов разработаны также фитоминеральные комплексы с добавками БАВ различных растений: мяты, аниса звездчатого, зверобоя, ромашки, тысячелистника, крушины, календулы [2,3]. Для сохранения природных комплексов БАВ указанных растений в неизменном виде в реакционной среде газообразующих компонентов шипучих таблеток и гранул использована специальная технология раздельной грануляции. Разработаны способы стандартизации шипучих фитоминеральных комплексов по содержанию основных ионов минеральных вод, а также наличию основных БАВ растений.

С помощью титриметрических, спектрофотометрических методов анализа, а также с помощью методов ВЭЖХ и ГЖХ доказана устойчивость шипучих фитоминеральных комплексов при хранении в упаковках с влагопоглотителем в течение не менее 3 лет.

#### Библиографический список

1. Резников, А.А. Методы анализа природных минеральных вод / Резников А.А., Муликовская Е.П. - М: Моснаучтехиздательство литературы по геологии и охране недр, 1954. - С. 7.
2. Шевченко, А.М. Разработка и исследование шипучих гранул на основе солевых комплексов минеральных вод с фитопрепаратами / А.М. Шевченко, А.М. Саушкина, В.В. Шатило // Теорія і практика створення лікарських препаратів: Матеріали Міжнарод. конф., присвяч. 75-річчю з дня народження ректора ХФІ, проф. Сала Д.П. - Харків: «Основа», 1998. - С. 344-349.

3. Распопов, Е.И. Вопросы создания фитоминеральных комплексов / Е.И. Распопов, А.М. Шевченко, В.В. Шатило // Актуальные вопросы использования природных, преформированных факторов, фитотерапии и других традиционных методов в комплексном лечении заболеваний органов пищеварения и другой патологии внутренних органов.: Материалы регион. науч.-практ. конф. научных и санаторно-курортных учреждений КМВ, посвящ. 77-летию основания здравницы. - Ессентуки, 1999. - Ч. 1. - С. 165-166.

УДК 615.32.014:664

Л.С. Яковенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка и производство биологически активных добавок к пище с использованием сублимационной сушки

Целью настоящей работы являлись разработка рецептуры и производство сублимационного порошка с целью создания новых функциональных продуктов питания (ФПП) и биологически активных добавок к пище (БАД) из разработанного нами фитосбора.

Состав и долевые соотношения фитосбора вычислены на основе данных о его химическом составе и фармакологической активности, а также с использованием множественного регрессионного анализа. Состав сбора: надземная часть клевера красного, люцерны посевной, козлятника восточного и створки плодов фасоли обыкновенной (1,5:1:2:1).

Растения – компоненты фитосбора – подвергались сублимационной сушке отдельно, затем смешивались пропорционально составу сбора.

Данные по изучению фармакологической активности предлагаемого фитосбора получены на кафедре фармакологии *Пятигорской государственной фармацевтической академии*; данные, отражающие результаты исследований химического состава биологически активных веществ фитосбора, получены на базе *Пятигорской ГФА и НИИ «Биотехпереработка» Кубанского государственного аграрного университета*.

Сублимационная (лиофильная) сушка – сушка материалов в замороженном состоянии. При таком методе сушки устранение влаги из материала происходит путём сублимации, т.е. перехода из твёрдого состояния в газообразное, минуя жидкое. Полученные лиофильной сушкой порошки гигроскопичны и легко растворимы. Этот метод сушки позволяет сохранить основные биологические свойства материалов и широко используется в производстве лекарственных препаратов и биологических добавок к пище, а также функциональных продуктов питания, в том числе растительного происхождения. Сущность метода состоит в том, что при пониженном давлении из предварительно замороженного материала или раствора сублимируется лёд, превращающийся непосредственно в пар. Процесс сублимации состоит из трёх периодов: предварительного замораживания, сублимации льда и удаления пара, удаление связанной влаги при температуре выше 0°C.

Стадию замораживания биоматериала проводили с учётом индивидуальных для каждого растения эвтектических температур. Эвтектическая температура – наименьшая температура, при которой происходит кристаллизация (замораживание) подлежащего высушиванию материала. Установление эвтектических температур растений проводили на базе научно-производственной фирмы *ООО «Биоритм»* (г. Москва). Определение эвтектических температур обязательно, так как позволяет определить допустимую температуру нагревания при высушивании. Эвтектическую температуру определяли разными методами: термическим по измерению сопротивления замороженного раствора (электропроводности), и дифференциально-термическими. Наиболее точный метод – измерение электрического сопротивления материала в зависимости от температуры охлаждения до полного затвердения с последующим обогревом до полного размораживания.

Для того, чтобы начался процесс вакуум-сублимации, уменьшали упругость паров воды у поверхности высушиваемого материала ниже 4 мм. рт. ст. (533 Па), что соответствует давлению паров льда при 0°C. Дальнейшее понижение давления снижает температуру сублимации. Так, если понизить давление паров у поверхности до 0,1 мм рт. ст. (13,3 Па), процесс сублимации будет протекать уже при – 40°C. Такая температура достаточна для сублимационной сушки большинства биоматериалов.

Важное достоинство сублимационной сушилки – сушка термолабильных препаратов непосредственно из растворов без предварительного концентрирования.

Проведённые химические и биологические исследования содержания БАВ в компонентах фитосбора, а также содержания БАВ в разработанной фитокомпозиции, послужили основанием для производства сублимационного порошка с целью создания новых лечебно-профилактических продуктов питания – БАД к пище и функциональных лечебно-профилактических средств для профилактики и вспомогательной терапии инсулинонезависимого сахарного диабета (диабет 2 типа).

Перспектива комплексного использования сырья (компонентов фитосбора) для получения сублимационных порошков, новых функциональных лечебно-профилактических продуктов питания и БАД к пище – совершенствование технологии парафармацевтической продукции, стандартизация по основным фармакологическим

веществам, исследования безопасности и эффективности БАД к пище с целью разработки новых лечебно-профилактических продуктов питания и расширения ассортимента их выпуска.

Продукты сублимационной сушки на стадии производства требуют больших затрат по сравнению с традиционными способами переработки (тепловая сушка, стерилизация, замораживание), однако, с учётом высокого качества продуктов сублимационной сушки, удешевления хранения (без холода и других специальных условий) и транспортировки (снижение массы в 10-20 раз), применение метода сублимационной сушки позволяет получить существенные экономические преимущества и повысить качество и биологическую доступность сырья, а также при производстве функциональных продуктов питания и биологически активных добавок к пище, полученных с использованием сублимационных продуктов.

#### **Библиографический список**

1. Газина, Т.П. *Пища XXI века. Натуральные биоаккумуляторы и лечебно-профилактические продукты сублимационной сушки* / Газина Т.П., Дьяконов Л.П., Печерский В.Г. – М.: Демидурз-АРТ, 2001. – 96 с.
2. Гичев, Ю.Ю. *Руководство по биологически активным пищевым добавкам* / Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. – М.: Триада-Х, 2001. – 232 с.
3. Донченко, Л.В. *Безопасность пищевого сырья и продуктов питания* / Донченко Л.В., Надыкта В.Д. – М.: Пищевая промышленность, 1999. – 352 с.
4. Казаков, А.Л. *Биологически активные вещества целебных и пищевых растений и их фармакологическая активность* / Казаков А.Л., Хацуков Б.Х. – Нальчик: Изд-во КБНЦ РАН, 2000. – 68 с.
5. Михайлов, И. *Современные препараты из лекарственных растений: Справочник* / Михайлов И., Шретер А. – М.: Дом МСП, 1999. – 336 с.

# **Исследование и стандартизация биологически активных соединений**

УДК 615.322:582.734.4]-07

**В.В. Амосов, В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, М.В. Марков**

Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь

Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, г. Казань

Тверской государственный университет, г. Тверь

**Антиоксидантная ёмкость водных экстрактов некоторых видов рода лабазник (*Filipendula*)**

В настоящее время в медицине большое внимание уделяют процессам свободно-радикального окисления и значению свободных радикалов в норме и патологии. Для лечения различных заболеваний всё шире привлекаются как природные, так и синтетические антиоксиданты. В качестве основного источника для получения антиоксидантов природного происхождения обычно используют растения.

Растения рода лабазник содержат эфирное масло (в его состав входят: изобутиламин, этилбензол, бензальдегид, спирт фенилэтиловый, метилсалицилат, альдегид салициловый), флавоноиды (кверцетин, лютеолин, цианидин), кумарины, кислоту аскорбиновую, дубильные вещества пирокатехиновой и пирогалловой групп, халконы, лейкоантоцианидины, фенолгликозиды, гликозид спиреин, ванилин, свободные фенолкарбоновые кислоты (галловая, салициловая), каротиноиды, крахмал и микроэлементы [3,4,5]. Многие из этих соединений обладают антиоксидантной активностью.

Цель нашего исследования – анализ настоев, полученных из разных частей растений четырёх видов лабазника, на содержание антиоксидантов.

Сырьё лабазников вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) и обыкновенного (*F. vulgaris* Moench) собрали на территории Тверской области, а камчатского (*F. kamtschatica* Maxim.) и дланевидного (*F. palmata* (Pall.) Maxim.) – на п-ове Камчатка во время экспедиции РАЕН в августе 2005 года. Материал собирали в фазу цветения растений, после сбора подвергали воздушно-теневого сушке.

Исследования настоев, полученных согласно по ГФ XI, проводили методом кулонометрического определения антиоксидантной ёмкости (АОЕ) с помощью электрогенерированного брома [1,2]. Пробы анализировали на кулонометре «Эксперт-006», изготовленном ООО «Эконикс-Эксперт». Электрогенерацию брома осуществляли из 0,2 М раствора калия бромида в 0,1 М водном растворе кислоты серной при постоянной силе тока 5,0 мА. Величина разности потенциалов, накладываемая на индикаторные электроды, составляла 300 мВ. В электролитическую ячейку вводили 25 мл фонового раствора и, при достижении индикаторным током определённого значения, аликвоту исследуемого образца объёмом 100 мкл. Определение проводили при комнатной температуре. АОЕ выражали в мг кверцетина на 100 мл экстракта. Предварительно определяли массовую долю воды в образцах на анализаторе влажности МХ-50 фирмы “A&D Company Ltd.” при температуре 105°C для последующего перерасчёта данных на содержание действующих веществ в настое, приготовленном из абсолютно сухого материала.

Наибольшая АОЕ выявлена в настое лабазника вязолистного цветков (см. табл. 1).

**Таблица 1 – Антиоксидантная ёмкость настоев (мг кверцетина / 100 мл настоя) (n=5, p=0,95)**

Вид	Настой			
	соцветий	листьев	стеблей	корневищ
Лабазник вязолистный	696±35 Sr=0,02	483±16 Sr=0,01	150±8 Sr=0,01	212±31 Sr=0,05
Лабазник обыкновенный	513±22 Sr=0,02	101±9 Sr=0,03	83±5 Sr=0,04	252±30 Sr=0,03
Лабазник камчатский	292±6 Sr=0,01	410±13 Sr=0,01	119±9 Sr=0,03	245±5 Sr=0,01
Лабазник дланевидный	378±45 Sr=0,05	145±12 Sr=0,03	89±6 Sr=0,03	149±7 Sr=0,02

Настои листьев, стеблей и корневищ дали более низкие значения АОЕ. Наибольшие межвидовые различия выявлены при сравнении настоев цветков и листьев, в то время как настои корневищ и стеблей разных видов оказались близкими по значению АОЕ.

Так как сырьё было собрано в одну фазу развития растений и высушено одним способом, можно предположить, что различия в АОЕ настоев зависят от качественного и количественного состава действующих веществ. Для выяснения этих вопросов нами запланирована серия экспериментов.

## Библиографический список

1. Электрогенерированный бром – реагент для определения антиоксидантной способности соков и экстрактов / И.Ф. Абдуллин, Е.Н. Турова, Г.К. Будников и др. // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2002. - Т. 68, № 9. - С. 12-15.
2. Применение электрогенерированного брома для оценки интегральной антиоксидантной способности лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе / И.Ф. Абдуллин, Е.Н. Турова, Г.Х. Гайсина, Г.К. Будников // Журн. аналит. химии. – 2002. - Т.57, № 6. - С. 666-670.
3. Беспалов, В.Г. Антикаncerогенные и противодиабетические свойства цветков *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. / В.Г. Беспалов // Раст. ресурсы. – 1993. - Т. 29. - Вып. 1. - С. 9–20.
4. Фадеев, Н.Б. Ресурсное изучение лабазника вязолистного и его применение в медицине / Н.Б. Фадеев // Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений: Сб. трудов Междунар. конф., посвящ. 50-летию Ботанического сада ВИЛАР. - М.: ВИЛАР, 2001. - С. 45-46.
5. Растения для нас: Справочное издание / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. - СПб.: Учебная книга, 1996. - 652 с.

УДК 615.281.8:615.322

И.Е. Анисимова, Е.М. Саломатин, А.Е. Коваленко, Д.А. Кардонский, А.А. Еганов, Д.А. Гришин

Российский центр судебно-медицинской экспертизы, г. Москва

НИИ молекулярной медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва

## Изучение условий экстракции ибупрофена из водных растворов и биожидкостей

Полнота выделения контролируемого лекарственного вещества из лекарственных средств и биообъектов имеет важное значение для последующего анализа [1]. Нами были рассмотрены различные методы пробоподготовки на примере анализа ибупрофена.

Рассматривались два альтернативных метода: жидкость – жидкостная экстракция и твёрдофазная экстракция. Имеющиеся в литературе данные, к сожалению, не дают ответа, какой метод является более предпочтительным, а также отсутствует информация по оптимальному подбору сорбента для твёрдофазной экстракции [2]. Известно, что преимуществом метода твёрдофазной экстракции является:

- малое количество биологической матрицы;
- высокая степень экстракции;
- высокая воспроизводимость результатов.

Из литературы известно [2], что при экстракции и очистке биологически активных веществ методом твёрдофазной экстракции наиболее целесообразно использовать сорбенты, заполненные немодифицированным силикагелем и силикагелем, модифицированным гексадецильными группами  $C_{16}$ . С целью подтверждения этого факта была проведена серия экспериментов, в ходе которых для очистки одного и того же вещества использовали различные сорбенты. В качестве сорбента применили: Sep-Pak C-18 (Waters Corp.), Oasis MAX (Waters Corp.), Nexus (Varian). Операции по твёрдофазной экстракции проводили в соответствии с рекомендациями фирм производителей картриджей.

Критерием отбора сорбентов служило количество экстрагированного ибупрофена из водного раствора. Для этого была приготовлена модельная смесь.

К 3 мл деионизованной воды добавляли с помощью шприца для газовой хроматографии 20 мкл раствора ибупрофена в метаноле с концентрацией 1000 мкг/мл, что соответствует концентрации ибупрофена в биологических объектах после очистки. Полученную модельную смесь пропускали через соответствующие картриджи. В качестве образца сравнения был взят раствор ибупрофена с концентрацией 1 мг/мл в метаноле, который упаривали досуха и растворили в 100 мкл метанола. Данный раствор вводился в газовый хроматограф без проведения какой-либо экстракции. Поэтому площадь пика образца сравнения ибупрофена была принята за 100%. Всё остальное проходило через твёрдофазные картриджи и полученные экстракты также растворяли в 100 мкл метанола для газохроматографического определения. Анализы проводились на газовом хроматографе Agilent 6890 с пламенно-ионизационным детектором; колонка – HP-5; температура колонки – 290°C. Полученные результаты (площади пиков) соотносили с пиком сравнения.

Результаты исследования приведены на рис. 1-4.

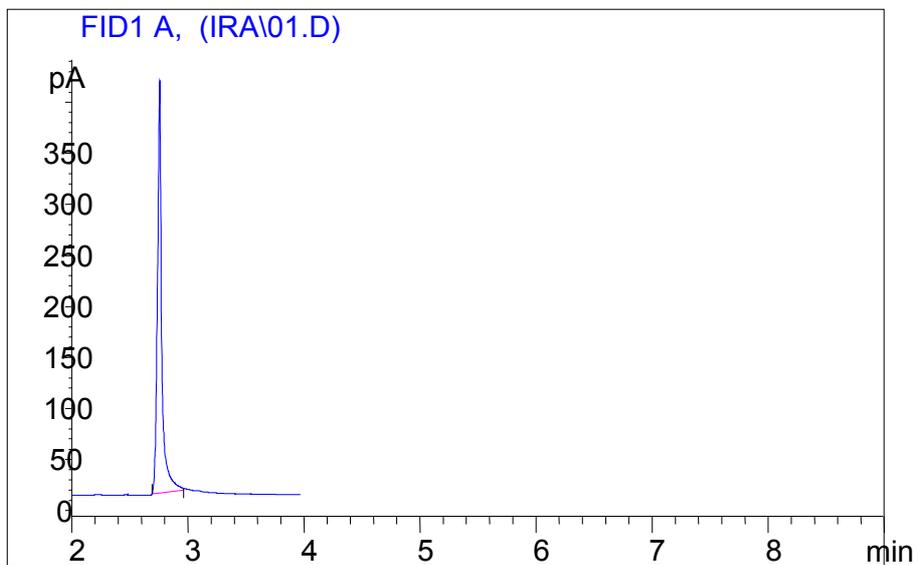


Рисунок 1 – Хроматограмма раствора сравнения

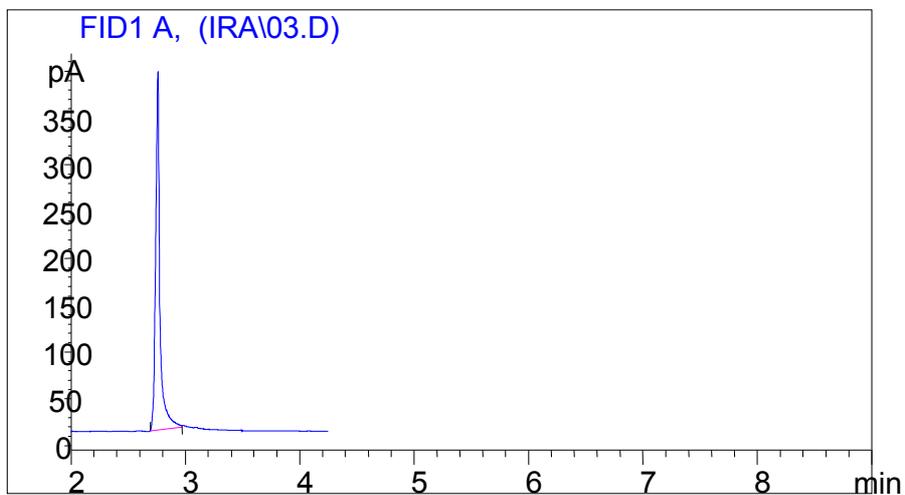


Рисунок 2 – Хроматограмма раствора после твёрдофазной экстракции с использованием сорбента Sep Pak

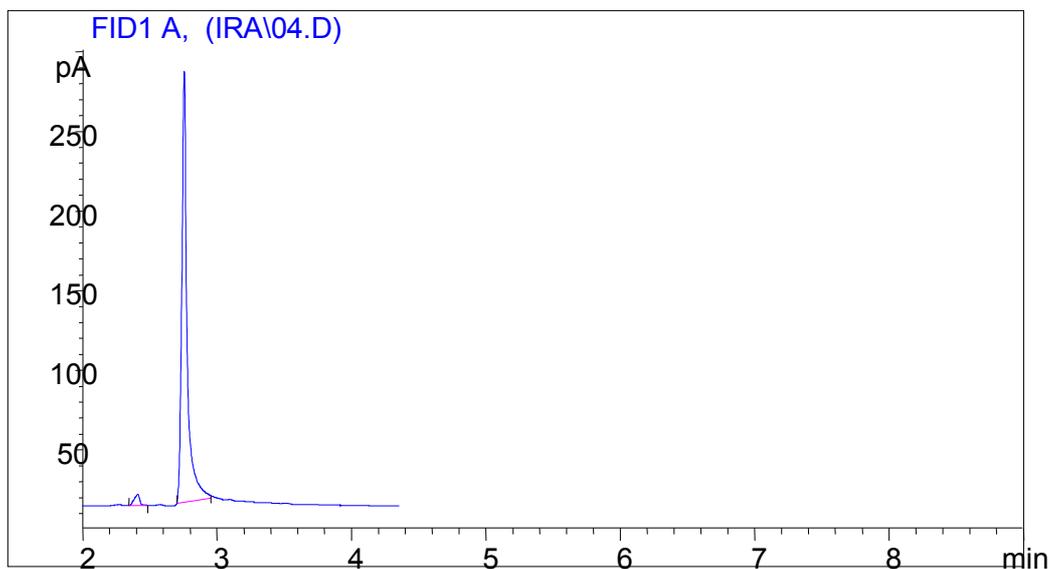


Рисунок 3 – Хроматограмма раствора после твёрдофазной экстракции с использованием сорбента Nexus

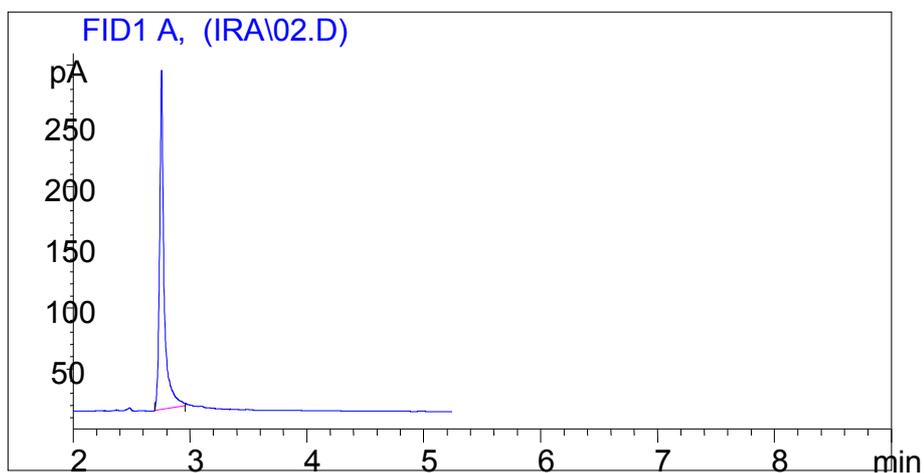


Рисунок 4 – Хроматограмма раствора после твёрдофазной экстракции с использованием сорбента Oasis

В табл. 1 сведены результаты этих экспериментов по выбору оптимального сорбента. Для сравнения в таблице приведены результаты жидкостной экстракции, проведённой по методике, опубликованной нами ранее [3].

**Таблица 1 – Выбор оптимального картриджа (сорбента)**

Измеряемые параметры	Прямой ввод пробы без экстракции	Тип экстракции			
		Жидкость – жидкостная экстракция	Твёрдофазная экстракция		
			Sep Pak C <sub>18</sub>	Oasis MCX	Nexus
Площадь пика	1062,415	552,456	990,444	769,913	744,329
Количество вещества в растворе после экстракции, %	100	52	93,2	74,47	70,06

Каждый результат является средней величиной трёх параллельных измерений. На основании полученных данных жидкость – жидкостная экстракция в сравнении с твёрдофазной экстракцией оказалась мало эффективной, выход составил 52%. По результатам измерений в качестве сорбента для твёрдофазной экстракции был выбран патрон Sep Pak C<sub>18</sub>.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности твёрдофазной экстракции и возможности её применения при исследовании широкого круга объектов. Однако для каждого конкретного случая необходим поиск оптимальных сорбентов.

#### **Библиографический список**

1. Вергейчик, Т.Х. Изучение оптимальных условий экстракции из водных растворов компонентов таблеток «Каффетин» и «Саридон» / Т.Х. Вергейчик, Н.С. Надежкина // Судебно-медицинская экспертиза. - 2001. - Т. 44, № 6. - С. 28-30.
2. Соколов, А.В. Правила исследования биоэквивалентности лекарств / А.В. Соколов // Клиническая фармакокинетика. - 2004. - № 1. - С. 5-13.
3. Definition of ibuprofen in saliva by high-performance liquid chromatography / A.E Kovalenko, S.U.Garmonov, I.E. Anisimova et al. // Abstract book. Symposium Florence, Italy, May 2-6, PBA 2004. - P. 388.

УДК 643.544

**В.Ф. Апраксин, Б.А. Чакчир**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### **Исследование корреляционной зависимости отклика фотоионизационного детектора и параметров токсикометрии**

Рассматривая отношения различных газохроматографических детекторов, используемых при анализе объектов окружающей среды, биосред и характеризующихся большим числом компонентов, можно заметить, что в ряде случаев существует зависимость между отношением соединения к различным детекторам и его параметрами токсичности [1,2]. Например, при увеличении степени ароматичности соединения возрастает величина отклика фотоионизационного детектора к нему, с одной стороны, и его биологическая активность и токсичность, с другой стороны. При увеличении числа электроноакцепторных атомов или групп в молекуле аналита возрастает отклик электронно-захватного детектора и, как правило, растёт степень опасности этого соединения. Аналогичную корреляцию отклика пламеннофотометрического и термоионизационного детекторов можно предположить при введении гетероатомов в молекулу. Все эти кажущиеся зависимости отнюдь не абсолютны и имеют более чем достаточно исключений. Тем не менее необходимо более детально исследовать эту проблему на предмет построения работоспособной модели для оценки опасности исследуемого объекта исключительно по данным газохроматографического анализа.

На первом этапе нашей работы установлено наличие корреляции между откликом фотоионизационного детектора и некоторыми параметрами токсикометрии. Для исследования была взята выборка объёмом приблизительно 100 соединений, имеющих опубликованные в литературе данные, по коэффициентам чувствительности фотоионизационного детектора с энергией излучения 10,2 эВ. Параметры токсичности этих соединений взяты из базы данных RTECS. В качестве параметров, наиболее объективно характеризующих токсичность и наилучшим образом представленных в литературе, были выбраны величины LD<sub>50</sub> для крыс при различном способе введения.

Ввиду того, что далеко не все соединения, взятые для рассмотрения, имеют одинаковый набор параметров токсикометрии и одинаково представлены в базе данных, для восполнения отсутствующей информации была предпринята попытка интерполяции недостающих данных по имеющимся. Для этого были построены математические модели, описывающие взаимосвязь величин LD<sub>50</sub> при разных путях введения для крыс и для мышей, только в рамках взятой выборки соединений. При использовании различных моделей наилучшие результаты в рамках данной выборки были получены для модели вида  $\lg y = a + b \lg x$ . На рис. 1 представлена зависимость LD<sub>50</sub>

при пероральном введении от  $LD_{50}$  при внутрибрюшинном введении. При данном объеме выборки и полученном коэффициенте корреляции наличие линейной зависимости между характеристиками можно утверждать с вероятностью  $>99\%$ .

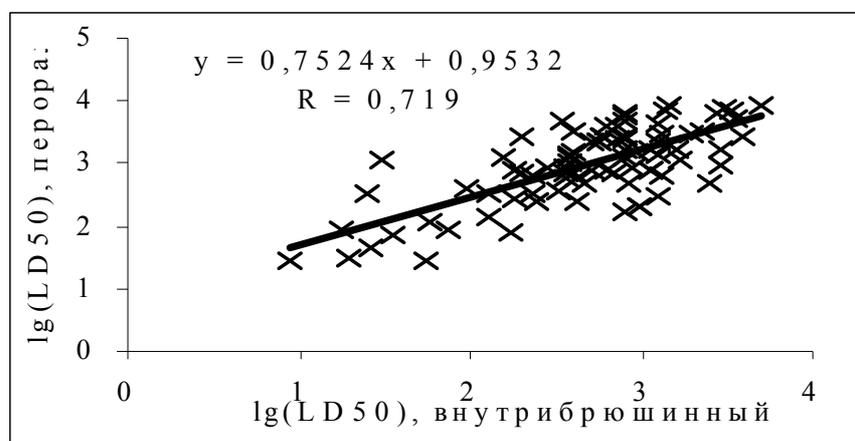


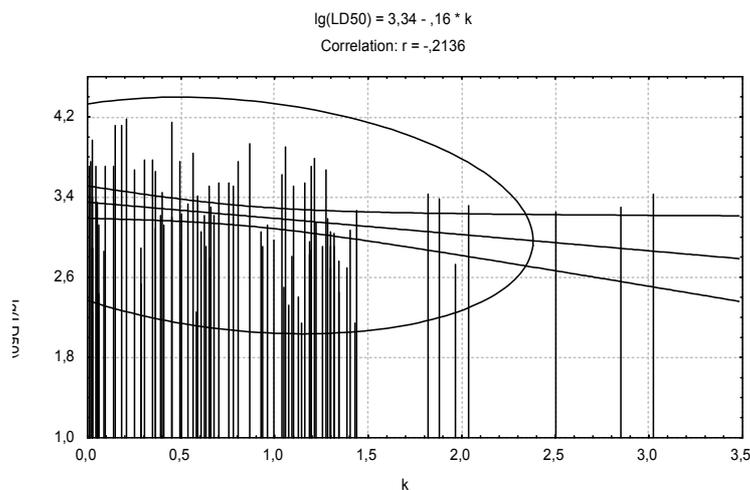
Рисунок 1 – Зависимость логарифма среднесмертельной дозы  $lg(LD_{50})$  при пероральном введении от среднесмертельной дозы  $lg(LD_{50})$  при внутрибрюшинном введении

Как видно из рис. 1, данные образуют некоторый эллипс и расположены не строго вдоль прямой. Поэтому параметры уравнения, полученные методом наименьших квадратов для зависимости, показанной на рис. 1, использовались только для восполнения недостающих данных  $LD_{50}$  при пероральном введении. Для тех случаев, в которых при наличии величин  $LD_{50}$  при пероральном введении, не доставало величин  $LD_{50}$  при внутрибрюшинном введении, находили параметры обратной зависимости. Это позволяет исключить влияние эффекта обратной регрессии на качество получаемых расчётным путём характеристик. В табл. 1 приведены параметры уравнений, использованных для расчёта недостающих характеристик.

Таблица 1 – Характеристики линейных регрессий для расчёта недостающих параметров токсичности ( $n$  – объём выборки,  $r$  – коэффициент корреляции,  $p_{(n,r)}$  – вероятность корреляции)

Рассчитываемая величина (x)	Исходная величина (y)	Вид линейной зависимости	$n$	$r$	$P_{(n,r)} (\%)$
$LD_{50}$ перорально	$LD_{50}$ внутрибрюшинно	$lgy=0,7524lgx+0,9532$	87	0,719	$>99$
$LD_{50}$ внутрибрюшинно	$LD_{50}$ перорально	$lgy=0,6874lgx+0,6412$	87	0,719	$>99$
$LD_{50}$ крысы	$LD_{50}$ мыши	$lgy=0,6022lgx+1,94$	164	0,648	$>99$
$LD_{50}$ мыши	$LD_{50}$ крысы	$lgy=0,6964lgx+0,841$	164	0,648	$>99$
$LD_{50}$ перорально	$LD_{50}$ внутривенно	$lgy=0,384lgx+2,147$	24	0,411	95

Установлено, что между откликом фотоионизационного детектора и среднесмертельной дозой существует корреляция с вероятностью  $>95\%$  при объёме выборки приблизительно 100 соединений (рис. 2). Но при этом наблюдается большой разброс данных относительно прямой, что делает невозможным использование этой корреляционной зависимости для прогнозирования параметров токсикометрии, но, тем не менее, отражает принципиальную возможность создания модели оценки опасности ООС на основании данных многомерного детектирования.



**Рисунок 2 – Зависимость логарифма среднесмертельной дозы  $\lg(LD_{50})$  для крыс от коэффициента чувствительности ФИД**

На рис. 2 приведена зависимость  $\lg(LD_{50})=f(k)$ , где  $k$  – относительный коэффициент чувствительности анализируемых соединений по толуолу. Параметры линейной зависимости показывают, что прямая имеет отрицательный наклон с вероятностью  $>95\%$ . Этого и следовало ожидать, так как с увеличением потенциала ионизации соединения и, соответственно, отклика фотоионизационного детектора, токсичность соединения возрастает. Предполагаемый подход применим преимущественно к многокомпонентным объектам сложного состава. Это обусловлено двумя причинами: во-первых, оценка опасности таких объектов наиболее проблематична; во-вторых, в рамках предлагаемого подхода достоверность оценки возрастает с увеличением объёма получаемой об объекте информации. Последний растёт с увеличением числа соединений в пробе. Если каждое соединение характеризуется вектором отклика в  $k$ -мерном пространстве, где  $k$  – число контролируемых параметров, то весь объект уже характеризуется матрицей размера  $k \times n$ , где  $n$  – число зарегистрированных соединений в пробе. Таким образом, для повышения прогностических способностей модели необходимо увеличение числа хроматографических параметров (введение в рассмотрение других детекторов).

#### **Библиографический список**

1. Апраксин, В.Ф. Комплексная оценка опасности объектов окружающей среды по результатам газохроматографического анализа с детекторами различной селективности и обработке профилей хроматограмм / В.Ф. Апраксин, А.С. Радилов // Тезисы докладов I съезда токсикологов России. – М., 1998. – С. 26.
2. Ревельский, И.А. Возможности качественного и количественного газохроматографического анализа с применением фотоионизационного детектирования / И.А. Ревельский, В.Г. Караваева // Экоаналитика-98: Тез. докл. III Всерос. конф. - Краснодар, 1998. – С. 49.

УДК 615.356:577.161.3:633.11].074:543.062

**В.Г. Беликов, Л.Б. Губанова, Ю.В. Якимова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Определение суммы токоферолов в масляном экстракте из проростков пшеницы**

В последнее время в научной печати появляются всё новые сообщения о пшеничном «чудо-зерне», проращенном особым способом. Называют его, и это действительно так, продуктом повышенной биологической ценности.

В настоящее время масло из проростков пшеницы широко применяется в биологически активных добавках к пище. Известно, что в нём содержится целый комплекс биологически активных веществ, таких как токоферолы, ретинол, незаменимые жирные кислоты,  $\beta$ -каротин, фосфолипиды, фенолокислоты [1]. Особую роль исследователи отводят веществам, проявляющим антиоксидантную активность [2]. В последние годы установлена антиоксидантная активность масла из зародышей пшеницы [3].

Был исследован масляный экстракт (экстрагент – оливковое масло) из проростков семян пшеницы на предмет количественного содержания в нём суммы токоферолов.

Традиционный метод определения суммы токоферолов в жирных маслах основан на реакции восстановления иона железа (III) и дальнейшем образовании комплексного соединения железа (II) с  $\alpha, \alpha'$ -дипиридилем, имеющего красное окрашивание (метод Эммери-Энгеля).

Определение количественного содержания суммы токоферолов в масляном экстракте из проростков пшеницы проводили спектрофотометрическим методом по реакции Эммери-Энгеля. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-2000.

Для получения неомыляемой фракции около 5 г (точная навеска) масляного экстракта помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл 10% спиртового раствора калия гидроксида, 0,1 г кислоты аскорбиновой и нагревали на водяной бане при температуре кипения смеси в течение 30 минут. Затем содержимое колбы охлаждали и неомыляемую фракцию трижды экстрагировали эфиром. Эфир отгоняли, а полученный остаток растворяли в спирте, количественно переносили в мерную колбу и готовили необходимые разведения для проведения реакции Эммери-Энгеля.

Спектр поглощения испытуемого раствора измеряли в интервале длин волн от 400 до 600 нм. В качестве раствора сравнения использовали растворитель. На спектральной кривой наблюдали максимум при 510 нм, соответствующий поглощению комплексного соединения железа (II) с  $\alpha, \alpha'$ -дипиридилем.

Содержание суммы токоферолов рассчитывали по калибровочному графику, построенному на основании зависимости оптической плотности растворов рабочего стандартного образца от различной концентрации в них  $\alpha$ -токоферола (табл. 1) [5].

Таблица 1 – Результаты определения количественного содержания суммы токоферолов в масляном экстракте из проростков пшеницы

№ опыта	Содержание токоферолов, мг%	$(x_i - \bar{x})^2$	Метрологические характеристики
1	12,4094	0,1623	$S = \sqrt{\frac{1,4156}{5}} = 0,5321$ $S_{\bar{x}} = \frac{0,5321}{2,4495} = 0,2172$ $\Delta x = 2,57 \times 0,2172 = 0,56$ $\varepsilon = \frac{0,56 \times 100}{12,8123} = 4,4\%$
2	12,5395	0,0744	
3	13,4903	0,4597	
4	12,4287	0,1472	
5	12,5032	0,0955	
6	13,5026	0,4765	
	$\bar{x} = 12,8123$	$\Sigma = 1,4156$	

Для построения калибровочного графика точную навеску рабочего стандартного образца омыляли по вышеописанной методике, затем готовили разведения для получения пяти точек калибровочного графика, проводили реакцию Эммери-Энгеля и измеряли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 510 нм.

В результате проведенных исследований установлено, что содержание суммы токоферолов в масляном экстракте из проростков пшеницы составляет  $12,8 \pm 0,56$  мг%. Относительная ошибка определения – 4,4%.

**Библиографический список**

1. *Руководство по методам исследования, техникохимическому контролю и учету производства в масложировой промышленности: В 6 т. / Под ред. В.П. Ржехина, А.Г. Сергеева. – Л.: ВНИИЖ, 1969. – Т. 5. – 502 с.*
2. *Prakash, V. Antioxidants- role of food based approach for health and protection // Med. Raw Mater. and Phytoprep. Med. And. Agr.: Book Abstr. Int. Conf. 29 Sept. - 1 Oct., 1999. - Karaganda, 1999. - P. 29-30.*
3. *Антиоксидантная активность масла из зародышей пшеницы / И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин, Н.А. Тюкавкина и др. // Фармация. – 2001. – Т. 49, № 2. – С. 15-18.*
4. *Руководство по методам исследования, техникохимическому контролю и учету производства в масложировой промышленности: В 6 т. / Под ред. А.Г. Сергеева. – Л.: ВНИИЖ, 1974. – Т. 6. – 342 с.*
5. *ФС 42-2654-95 «Раствор  $\alpha$ -токоферола ацетата в масле 50% в капсулах 0,2 г».*

УДК 615.322:547.596].07:543.544.943.3

**Е.А. Белолова, М.С. Родовниченко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Анализ цинеола и эвгенола в  $CO_2$ -экстрактах и эфирных маслах эвкалипта и гвоздики и геля «Дентолипт», содержащего названные экстракты и эфирные масла методом ГЖХ**

Высокая распространённость воспалительных заболеваний пародонта, недостаточная эффективность и длительные сроки их лечения обуславливают актуальность дальнейшего совершенствования методов терапии

этой патологии. Для этой цели в составе стоматологических препаратов применяются эфирные масла и экстракты эфирномасличных растений. В качестве объектов исследования нами были выбраны эфирные масла и СО<sub>2</sub>-экстракты гвоздики и эвкалипта шарикового. Известно, что эфирные масла проявляют выраженный антимикробный эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, патогенных грибов, паразитических простейших. Эфирные масла широко используются в стоматологии, т.к. обладают регенерирующим, репаративным действием. СО<sub>2</sub>-экстракты содержат липофильную фракцию растений, представленную разнообразным составом БАВ (эфирные масла, органические и жирные кислоты, воски, фитостерины, каротиноиды, токоферолы и др.). Они обуславливают бактерицидный, противовоспалительный, антиоксидантный и прооксидантный эффекты при отсутствии токсичных свойств [1]. Нами был разработан стоматологический гель «Дентолипт», содержащий в своем составе выбранные объекты.

Состав геля «Дентолипт»:

*Воды очищенной 100 мл;*  
*Основы «Марс» 1,0;*  
*Аспартама 0,05;*  
*Калия сорбата 0,2;*  
*Натрия гидроксида 0,1 М р-ра 0,1 мл;*  
*СО<sub>2</sub>-экстракта гвоздики 0,18;*  
*СО<sub>2</sub>-экстракта эвкалипта 0,09.*

Для анализа геля и его компонентов применили метод ГЖХ. Различия в свойствах цинеола и эвгенола позволяет разделить их в изотермическом режиме работы термостата. Однако при разработке методики определения этих веществ в СО<sub>2</sub>-экстрактах и геле, содержащем СО<sub>2</sub>-экстракты и эфирные масла, учитывалось присутствие сопутствующих природных соединений и других компонентов геля. Анализ проводили на газожидкостном хроматографе «Кристалл 2000М». Наиболее эффективное разделение цинеола, эвгенола и других компонентов наблюдали при программировании температуры колонки от 130 до 200°C со скоростью 10°C/мин, испаритель – 180°C, скорость потока азота, воздуха и водорода – 1,3104, 200 и 20 мл/мин соответственно. Время анализа – 7 мин.

Идентификацию цинеола и эвгенола проводили по следующей методике: 1 мкл раствора СО<sub>2</sub>-экстракта или раствора геля вводили в испаритель хроматографа. Фиксировали время удерживания цинеола и эвгенола: 2, 21±0,03 и 4,22±0,03 мин соответственно. 1 мкл раствора СО<sub>2</sub>-экстракта или раствора геля вводили в испаритель хроматографа. Фиксировали пики отклика со временем удерживания, соответствующим таковому стандартного раствора. Чувствительность методики составила: для цинеола 3,5 мкг в 1 мл пробы. Для эвгенола – 2,2 мкг в 1 мл пробы. Количественное определение цинеола и эвгенола проводили методом ГЖХ. Содержание цинеола в СО<sub>2</sub>-экстракте эвкалипта составило 0,213%. Концентрация эвгенола в СО<sub>2</sub>-экстракте гвоздики равна 1,688%. В масле гвоздики содержится 75,8% эвгенола, в масле эвкалипта – 60% цинеола [2].

Стандартный раствор готовили следующим образом: около 0,25 г (точная навеска) масла эвкалипта или масла гвоздики помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 96%. Смесь встряхивали и доводили объём раствора спиртом до 25 мл. 0,1 мл полученного раствора с помощью пипетки переносили в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 96%. Смесь встряхивали и доводили объём раствора спиртом до 25 мл (табл. 1, 2).

**Таблица 1 – Результаты количественного определения цинеола в геле**

№ п/п	Навеска геля, г	X <sub>i</sub> , %	X <sub>ср.</sub>	(X <sub>i</sub> – X <sub>ср.</sub> )	(X <sub>i</sub> – X <sub>ср.</sub> ) <sup>2</sup>	Метрологическая характеристика
1	10,0564	105,62	99,8400	5,7800	33,40840000	S <sub>2</sub> =11,70893333 P=95% S = 3,42183187 f=6 S <sub>x</sub> =1,29333088 t = 2,45 S <sub>x</sub> *t(P,f)=3,1687 E = 3,17
2	9,8874	95,59		-4,2400	18,06250000	
3	10,3201	99,03		-0,8100	0,65610000	
4	10,9745	96,89		-2,9500	8,70250000	
5	9,4412	101,12		1,2800	1,63840000	
6	9,2323	98,4		-1,4400	2,07360000	
7	10,7102	102,23		2,3900	5,71210000	
Сумма		698,88			70,25360000	

Таблица 2 – Результаты количественного определения эвгенола в геле

№ п/п	Навеска геля, г	X <sub>i</sub> , %	X <sub>ср.</sub>	(X <sub>i</sub> – X <sub>ср.</sub> )	(X <sub>i</sub> – X <sub>ср.</sub> ) <sup>2</sup>	Метрологическая характеристика
1	10,0564	100,03	100,1657	-0,1357	0,01841837	S <sub>2</sub> =18,60982857 P = 95% S = 4,31391105 f=6 S <sub>x</sub> =1,63050512 t = 2,45 S <sub>x</sub> *t(P,f)=3,9947 E = 3,99
2	9,8874	106,94		6,7743	45,89094694	
3	10,3201	97,75		-2,2157	4,90938980	
4	10,9745	96,89		-3,2757	10,73030408	
5	9,4412	100,12		-0,0457	0,00208980	
6	9,2323	104,59		4,4243	19,57430408	
7	10,7102	94,64		-5,5257	30,53351837	
Сумма		701,16			111,6589714	

Таким образом, была разработана методика количественного определения цинеола и эвгенола методом капиллярной газожидкостной хроматографии. Высокая чувствительность детектора позволяет обнаруживать даже следовые количества определяемых веществ. Автоматизация процесса хроматографирования и обработки информации приводит к высокой воспроизводимости результатов анализа.

#### Библиографический список

1. Ткаченко, К.Т. Санационные свойства эфирных масел некоторых видов растений / К.Т. Ткаченко, Н.В. Казаринова // Растительные ресурсы. - 1999. - Вып. 3. - Т. 35. - С. 11-23.
2. Горяев, М.И. Методы исследования эфирных масел / М.И. Горяев, И. Плива. - Алма-Ата, 1962. - 245 с.

УДК 615.322:547.466+577.118:546].07

А.Л. Белоусова, Н.С. Зяблицева, О.И. Попова, В.А. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Сравнительный анализ аминокислотного и минерального состава травы и клубней топинамбура

К одной из причин ухудшения здоровья населения России можно отнести недостаточность поступления в организм белка и микроэлементов. Наиболее эффективным и быстрым путём улучшения структуры питания, ликвидации дефицита белка, микро- и макроэлементов является применение фитопрепаратов на основе растений, содержащих богатый белково-минеральный комплекс.

Исходя из вышеизложенного, нами проведены сравнительные исследования по изучению аминокислотного и минерального состава травы и клубней топинамбура, собранных в регионе Кавказских Минеральных Вод. Аминокислоты определяли в водном извлечении с помощью нингидриновой реакции, хроматографией на бумаге, а также анализировали на аминокислотном анализаторе [1]. При качественном анализе смешивали равные объёмы исследуемого извлечения и свежеприготовленного 0,1% спиртового раствора нингидрина и осторожно нагревали. При охлаждении развивалось красно-фиолетовое окрашивание. Хроматографический анализ осуществляли методом бумажной хроматографии в системе растворителей: n-бутанол – кислота уксусная – вода (4:1:2), параллельно анализируя достоверные образцы аминокислот. Хроматограммы высушивали на воздухе, обрабатывали 0,2% спиртовым раствором нингидрина и нагревали в сушильном шкафу при 100-105°C в течение нескольких минут. Аминокислоты проявлялись в виде красно-фиолетовых пятен [1].

Для подтверждения полученных данных проведено качественное и количественное определение аминокислот на аминокислотном анализаторе (*Amino Acid Analyzer A200*). Для определения аминокислот сырьё исчерпывающе экстрагировали горячей водой. Извлечение фильтровали, упаривали в вакууме досуха. Для определения свободных аминокислот сухой остаток (точная навеска) растворяли в натриево-цитратном буфере (рН=2,2) и проводили анализ на аминокислотном анализаторе. Анализ проводили в стандартных условиях, обычно используемых для анализа белковых гидролизатов [1]. Для количественной оценки определяли (автоматически) площадь пиков идентифицированной аминокислоты. Расчёт проводили в наномолях и нанограммах в аликвоте, непосредственно использованной для анализа. Затем было рассчитано количественное содержание обнаруженных свободных аминокислот в г/кг (в пересчёте на сухое вещество). Результаты количественного анализа приведены в табл. 1. Из данных табл. 1 следует, что в траве топинамбура сумма свободных аминокислот достигает 97,4 г/кг (на сухое вещество), а в клубнях – только 50,4 г/кг. Выявлено наличие 15 аминокислот в свободном состоянии. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в траве топинамбура по сравнению с клубнями содержание аланина превосходит в девять раз, аргинина – в шесть раз, серина и глицина – в три раза, лизина – в два раза.

Таблица 1 – Содержание свободных аминокислот в траве и клубнях топинамбура

Аминокислота	Содержание, г/кг	
	Трава	Клубни
Аспарагиновая кислота	5,2	4,7
Треонин	4,4	2,8
Серин	6,3	2,4
Глутаминовая кислота	10,1	13,6
Глицин	7,5	2,8
Аланин	21,6	2,5
Валин	5,7	3,9
Метионин	1,7	0,7
Изолейцин	3,1	3,7
Лейцин	6,3	3,3
Тирозин	3,3	1,9
Фенилаланин	4,7	1,6
Гистидин	1,2	1,5
Лизин	6,1	3,5
Аргинин	10,2	1,8
Сумма незаменимых	43,4	22,6
Сумма заменимых	54,0	28,0
Общее количество аминокислот	97,4	50,6
Аминокислотный индекс	0,8	0,8

Известно, что аланин регулирует уровень сахара в крови, участвует в регенерации тканей; аргинин обладает гепатопротекторным действием, повышает антибактериальную активность нейтрофилов; лизин способствует усвоению кальция; глицин и его производные обладают выраженным гипополипидемическим действием; серин необходим для нормального обмена жиров, обеспечивает запасы гликогена в печени и мышцах. Большое значение имеет сбалансированное соотношение аминокислот. Например, оптимальное соотношение валин – изолейцин – лейцин составляет 2:1:2 и приводит к регенерации мышц и увеличению их объема [2]. Данные наших исследований показали, что перечисленные аминокислоты содержатся в траве топинамбура именно в таком соотношении.

Минеральный состав травы и клубней топинамбура проводили полуколичественным спектральным анализом золы исследуемых объектов на присутствие 50 элементов в Центральной испытательной лаборатории «Кавказгеолсъемка».

Использованная методика позволила определить в траве наличие 27 элементов, в клубнях – 30 элементов, которые можно представить следующим способом: трава/клубни, соответственно, % – калий (>1/>>1), натрий (0,6/>>1), кальций (>1/>1), магний (>1/>1), кремний (>1/>1), фосфор (>1/>1), алюминий (1/>1), железо (1/1), стронций (0,03/0,2), бор (0,5/0,01), титан (0,1/0,3), барий (0,06/0,3), никель (0,002/0,006), марганец (0,06/0,02), цинк (0,006/0,006), медь (0,006/0,02), хром (0,001/0,006), цирконий (0,008/0,01), свинец (0,001/0,005), ванадий (0,001/0,006), кобальт (0,0001/—), молибден (0,0003/0,002), таллий (0,0001/—), скандий (0,0003/0,0006), олово (0,0003/0,0003), серебро (0,0001/0,0001), бериллий (0,0005/0,001), галлий (—/0,0002), литий (—/0,005), иттрий (—/0,0006), ниобий (—/0,0006), иттербий (—/0,0001).

Из макроэлементов как в траве, так и в клубнях топинамбура преобладают калий, натрий, магний, фосфор, железо, а из микроэлементов – кремний, цинк, медь и марганец. Известно, что макро- и микроэлементы, содержащиеся в растениях, могут оказывать влияние на фармакологическую активность разработанных на их основе фитопрепаратов [3].

Ранее установлено, что фитопрепараты на основе клубней топинамбура улучшают обмен веществ, обладают гипогликемическим и гепатопротекторным действиями [1,4]. Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности сочетанного использования клубней и травы топинамбура с целью расширения спектра действия фитопрепаратов на их основе.

#### Библиографический список

1. Белоусова, А.Л. Исследование травы топинамбура и создание лекарственных препаратов на его основе: Дис. ... канд. фармац. наук / А.Л. Белоусова. – Пятигорск, 2004. – С. 52-54; 135-137.
2. Западнюк, В.И. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк. – Киев: Здоровье, 1982. – С. 58-151.
3. Скальный, А.В. Биэлементы в медицине / Скальный А.В., Рудаков Н.А. – М.: Мир, 2004. – 216 с.

4. Зяблицева, Н.С. Изучение полисахаридов клубней топинамбура и создание на их основе лечебно-профилактических средств: Автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / Н.С. Зяблицева. – Пятигорск, 1998. – С. 22-35.

УДК 615.99:001.4:57.042.532

**Е.А. Белякова, Т.И. Гузучкина, Ю.Ф. Якуба, М.В. Захарова**

Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский институт садоводства и виноградарства, г. Краснодар

### **Определение биологически активных веществ методом капиллярного электрофореза в лекарственных препаратах и продуктах питания**

В настоящее время существуют определённые проблемы контроля качества лекарственных препаратов и широко пропагандируемых биологически активных добавок, в частности кислоты никотиновой, калия оротата в таблетированной форме и в виде инъекций. Качественный и количественный состав витаминов, аминокислот и других биологически активных веществ в различных плодовых и виноградных соках определяют его биологическую ценность. Немаловажное значение для организма человека имеют аскорбиновая (витамин С), никотиновая (ниацин, витамин РР), оротовая кислоты, а также такие сильные антиоксиданты, как хлорогеновая, кофейная и галловая кислоты, тирозин, триптофан, фенилаланин. Тем не менее, количественный анализ и определение антиоксидантной активности биологически активных веществ представляет определённые трудности [1].

Разработка метода прямого определения указанных биологически активных веществ представляется актуальной и своевременной. Наиболее перспективным для решения данной задачи представляется метод капиллярного электрофореза, сыгравшего важную роль при расшифровке генома человека [2].

Прямое определение фенилаланина, тирозина и триптофана в калибровочных растворах и лекарственных препаратах выполнено на приборе капиллярного электрофореза «Капель-103Р», который оборудован ультрафиолетовым детектором с длиной волны детектирования 254 нм, кварцевым капилляром длиной 0,5 м до детектора, внутренним диаметром  $75 \times 10^{-6}$  м. Для разделения аминокислот использовали буферный раствор на основе кислоты борной, напряжение устанавливали 8 кВ (ток –  $68 \pm 8$  мкА). Время анализа – 26 минут.

На одной порции буферного раствора можно выполнить 4-6 анализов, затем ввиду истощения заменить новой порцией. Калибровочные растворы готовили на 16%-ном водном растворе спирта этилового, ректифицированного из химически чистых препаратов фенилаланина, тирозина, триптофана.

Пробоподготовку осуществляли следующим образом: пробу препарата разбавляли дистиллированной водой в необходимое число раз, центрифугировали 3-5 минут при  $6000 \text{ мин}^{-1}$ , переносили в прибор и производили дозирование пробы пневматическим методом под давлением 30 мбар в течение 10 секунд.

Ориентировочное время выхода аминокислот, мин:  $\beta$ -фенилаланин – 20, триптофан – 23, тирозин – 25. Коэффициенты чувствительности относительно  $\beta$ -фенилаланина (1,0) составили для триптофана – 9,0; для тирозина – 1,7. В связи с этим порог чувствительности составил ( $\text{мг/дм}^3$ ): фенилаланин – 0,5, тирозин – 1,0, триптофан – 3,0. Линейность сохранялась до  $1000 \text{ мг/дм}^3$  включительно. Электрофореграммы обрабатывали при помощи программы «Мультихром» в соответствии с «Руководством пользователя». Идентификацию аминокислот в лекарственных препаратах и пищевых продуктах проводили по времени удерживания и методом добавки.

Прямое определение аскорбиновой, никотиновой, оротовой, хлорогеновой, кофейной и галловой кислот в исследуемых объектах выполнено на приборе капиллярного электрофореза «Капель-103Р».

Для разделения использовали буферный раствор на основе кислоты борной, напряжение устанавливали 12 кВ (ток –  $53 \pm 4$  мкА). Время анализа – 25 минут.

Пробоподготовку осуществляли следующим образом: исследуемые пробы разбавляли дистиллированной водой в соответствующее число раз, центрифугировали 3-5 минут при  $6000 \text{ мин}^{-1}$ , переносили в прибор и производили дозирование пробы пневматическим методом под давлением 30 мбар в течение 5 секунд. Ориентировочное время выхода кислот в оптимизированном режиме анализа, мин: аскорбиновой – 13,6; хлорогеновой – 14,5; никотиновой – 15,5; оротовой – 17,6; кофейной – 20,5; и галловой – 22. Коэффициенты чувствительности относительно никотиновой кислоты (1,0) составили для хлорогеновой – 3,6; аскорбиновой – 2,8; оротовой – 4,2; кофейной – 1,0; и галловой – 2,2. В связи с этим порог чувствительности ( $\text{мг/дм}^3$ ): оротовая, хлорогеновая кислоты – 0,2, остальные – 0,05-0,1. Линейность сохранялась до  $100 \text{ мг/дм}^3$  включительно. Идентификацию витаминов и кислот в лекарственных препаратах и плодовых и виноградных соках проводили по времени удерживания и методом добавки.

Предложенная методика анализа позволяет быстро получать воспроизводимые и надёжные результаты о содержании биологически активных веществ в лекарственных препаратах, биологически активных добавках, плодовых и виноградных соках. В подобранных условиях анализа исключено влияние катионов щелочных и щелочноземельных металлов, углеводов, неорганических анионов.

Существенным преимуществом метода капиллярного электрофореза является практическое отсутствие пробоподготовки и устойчивость внутренней поверхности кварцевого капилляра к загрязнению компонентами

исследуемых проб. Восстановления разделяющей способности капилляра достигают с помощью промывки 50%-ми водными растворами щелочей и кислот, в некоторых случаях растворами пероксида водорода.

#### **Библиографический список**

1. *Новый прибор для определения антиоксидантов в лекарственных препаратах, биологически активных добавках, пищевых продуктах и напитках ЦветЯуза-01-АА / Яшин А.Я., Яшин Я.И., Черноусова Н.И., Пахомов В.П. - М.: НПО "Химавтоматика", 2005. - 95 с.*
2. *Золотов, Ю.А. Разделение и концентрирование в химическом анализе / Ю.А. Золотов // Российский химический журнал. - 2005. - Т. XLIX, № 2. - С. 6-10.*

УДК 615.31:547.853.7].07:542.61:519.42

**А.В. Бережной**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Статистическая оптимизация процесса жидкостной экстракции триазопирима**

Фармакокинетическое изучение триазопирима (дигидрата натриевой соли 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она) – нового перспективного биологически активного вещества, обладающего противовирусным действием, требует наличия эффективных методик изолирования из биологических жидкостей.

Целью наших исследований явилось выявление оптимальных условий экстракции триазопирима из водных растворов с последующей апробацией результатов на биологических жидкостях (моче и крови).

Исследуемое вещество является солью, следовательно, априорно можно предположить, что экстракцию необходимо проводить из растворов с рН ниже 7. При этом в качестве экстрагента целесообразно использовать среду с увеличенной диэлектрической проницаемостью – бикомпонентную смесь хлороформ – изопропанол 9:1.

Установление оптимальных значений факторов, определяющих процесс экстракции (табл. 1), осуществляли путём реализации модельных опытов по алгоритму латинского квадрата. Критерием оптимизации явилась степень экстракции триазопирима.

**Таблица 1 – Значения количественных факторов экстракционного процесса**

<b>Факторы</b>	<b>Уровни значений факторов</b>				
	2	3	4	5	6
рН (А)	2	3	4	5	6
Содержание электролита, % (В)	0	10	20	30	40
Соотношение фаз (С)	1:2	1:4	1:6	1:8	1:10
Время экстракции, мин (D)	3	6	9	12	15

Модельные эксперименты проводились по следующей методике. В центрифужный стакан помещали определённое по плану количество экстрагента (хлороформ – изопропанол 9:1) и 1 мл водного раствора триазопирима (концентрация – 1 мг/мл) с соответствующим значением рН (создавалось добавлением растворов кислоты хлороводородной различной молярности) и содержанием электролита (аммония сульфат).

Полученную смесь экстрагировали в течение времени, указанного в плане эксперимента. Образовавшуюся эмульсию фракционировали центрифугированием со скоростью 5000 об/мин (экспозиция 5 мин). Полученную бифракционную систему помещали в делительную воронку и отбирали органическую фазу в выпарительную чашку. Экстрагент удаляли в токе тёплого воздуха, после чего сухой остаток растворяли в воде очищенной и количественно переносили его в мерную колбу вместимостью 25 мл. Параллельно проводили холостой опыт.

Установление количественного содержания триазопирима в экстракте осуществляли методом УФ спек-

трофотометрии. Степень экстракции триазопирима ( $R_{\%}$ ) рассчитывали по формуле: 
$$R_{\%} = \frac{A_s}{A_{ct}} \cdot 100$$
, где А – оптическая плотность раствора извлечённого триазопирима (измеренная относительно раствора, полученного в результате реализации холостого опыта);  $A_{ct}$  – оптическая плотность стандартного раствора триазопирима (1 мг/25 мл).

Латинский квадрат 5×5 и результаты реализации плана представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Матрица планирования и результаты эксперимента

	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>5</sub>	Средние значения	Сумма значений
B <sub>1</sub>	C <sub>4</sub> D <sub>3</sub> 65,73	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> 48,95	C <sub>1</sub> D <sub>1</sub> 17,56	C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> 10,94	C <sub>3</sub> D <sub>4</sub> 5,75	$\bar{A}_1 = 64,22$	T <sub>A1</sub> =321,11
						$\bar{A}_2 = 40,77$	T <sub>A2</sub> =203,85
						$\bar{A}_3 = 22,78$	T <sub>A3</sub> =113,88
						$\bar{A}_4 = 9,20$	T <sub>A4</sub> =45,98
B <sub>2</sub>	C <sub>5</sub> D <sub>4</sub> 83,18	C <sub>4</sub> D <sub>1</sub> 44,76	C <sub>3</sub> D <sub>3</sub> 21,98	C <sub>1</sub> D <sub>5</sub> 8,05	C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> 4,18	$\bar{A}_5 = 5,83$	T <sub>A5</sub> =29,14
						$\bar{B}_1 = 29,79$	T <sub>B1</sub> =148,93
						$\bar{B}_2 = 32,43$	T <sub>B2</sub> =162,15
						$\bar{B}_3 = 27,70$	T <sub>B3</sub> =138,51
B <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> 58,97	C <sub>3</sub> D <sub>3</sub> 40,18	C <sub>4</sub> D <sub>5</sub> 25,14	C <sub>5</sub> D <sub>4</sub> 10,16	C <sub>1</sub> D <sub>1</sub> 4,06	$\bar{B}_4 = 26,43$	T <sub>B4</sub> =132,14
						$\bar{B}_5 = 26,45$	T <sub>B5</sub> =132,23
						$\bar{C}_1 = 22,84$	T <sub>C1</sub> =114,21
						$\bar{C}_2 = 26,41$	T <sub>C2</sub> =132,04
B <sub>4</sub>	C <sub>1</sub> D <sub>5</sub> 52,28	C <sub>2</sub> D <sub>4</sub> 37,70	C <sub>5</sub> D <sub>2</sub> 28,95	C <sub>3</sub> D <sub>1</sub> 7,10	C <sub>4</sub> D <sub>3</sub> 6,11	$\bar{C}_3 = 27,19$	T <sub>C3</sub> =135,96
						$\bar{C}_4 = 30,29$	T <sub>C4</sub> =151,47
						$\bar{C}_5 = 36,06$	T <sub>C5</sub> =180,28
						$\bar{D}_1 = 26,89$	T <sub>D1</sub> =134,43
B <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> D <sub>1</sub> 60,95	C <sub>1</sub> D <sub>2</sub> 32,26	C <sub>2</sub> D <sub>4</sub> 20,25	C <sub>4</sub> D <sub>3</sub> 9,73	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> 9,04	$\bar{D}_2 = 27,06$	T <sub>D2</sub> =135,3
						$\bar{D}_3 = 28,75$	T <sub>D3</sub> =143,73
						$\bar{D}_4 = 31,41$	T <sub>D4</sub> =157,04
						$\bar{D}_5 = 29,45$	T <sub>D5</sub> =143,46

Интерпретация полученных результатов проводилась методом дисперсионного анализа.

Установлено, что сумма квадратов всех полученных результатов ( $S^2$ ) составляет 32931,42. Рассчитаны значения средних сумм квадратов всех сумм по каждому уровню факторов:  $S_A^2 = 32119,68$ ;  $S_B^2 = 20520,71$ ;  $S_C^2 = 20881,53$ ;  $S_D^2 = 20455,63$ . Поскольку средний квадрат общей суммы результатов равен:  $T^2/N = 713,96^2/25 = 20389,55$ , общая сумма квадратов составляет:  $S_{общ}^2 = S^2 - T^2/N = 12541,87$ , суммы квадратов по каждому фактору:  $S_A = S_A^2 - T^2/N = 11730,13$ ;  $S_B = 131,15$ ;  $S_C = 491,97$ ;  $S_D = 66,08$ . Тогда остаточная сумма квадратов:  $S_{ост}^2 = S_{общ}^2 - S_A - S_B - S_C - S_D = 122,54$ . Следовательно, остаточная дисперсия, характеризующая ошибку опыта, составляет:  $\sigma^2 = \frac{S_{ост}^2}{(n-1) \cdot (n-2)} = 10,21$ . Дисперсии по факторам А, В, С и D, отражающие варьирование степени экстракции при изменении значений факторов, равны:  $\sigma_A^2 = S_A/(n-1) = 2932,53$ ;  $\sigma_B^2 = 32,79$ ;  $\sigma_C^2 = 122,99$ ;  $\sigma_D^2 = 16,52$ .

Сравнение рассчитанных F-отношений:  $F_A = \sigma_A^2/\sigma^2 = 287,18$ ;  $F_B = 3,21$ ;  $F_C = 12,04$ ;  $F_D = 1,62$  с лимитирующим значением критерия Фишера ( $F_{lim(4,12,95\%)} = 3,26$ ) свидетельствует, что значимыми факторами являются: значение pH (А) и соотношение фаз (С), при этом, доминирующим является фактор А. Время экстракции (В) и содержание электролита (D) не оказывают существенного влияния на рассматриваемый экстракционный процесс.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что максимальная степень экстракции (83,18%) получена при pH 2 и соотношении фаз 1:10, следовательно, указанные значения факторов являются оптимальными.

Проведённые эксперименты по изолированию триазопирима из мочи и крови подтвердили применимость выявленных условий экстрагирования – средние значения степени экстракции составили 70,97 и 48,66%, соответственно.

Таким образом, в результате модельных исследований, реализованных по схеме латинского квадрата, установлены оптимальные условия изолирования триазопирима из биологических жидкостей, необходимые для разработки соответствующих методик.

#### **Библиографический список**

1. Коренман, И.М. *Экстракция в анализе органических веществ* / И.М. Коренман. - М.: Химия, 1977. - 200 с.
2. Шараф, М.А. *Хемотетрика* / Шараф М.А., Иллэн Д.Л., Ковальски Б.Р. - Л.: Химия, 1989. - 272 с.

УДК 615.322.015

**Л.И. Бутенко, С.А. Кулешова, А.П. Шемберова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Химическое обоснование некоторых фармакологических свойств серпухи пятилисточковой (*Serratula quinquefolia*)**

Растения рода *Serratula* (серпуха) широко распространены на территории Северного Кавказа. Известно, что многие виды серпухи обладают антифидантными свойствами по отношению к насекомым и проявляют значительное физиологическое действие на млекопитающих и человека, благодаря содержащимся в них экидистероидам и некоторым другим вторичным метаболитам терпеноидной природы. Известно, что экидистероиды обладают стимулирующим и адаптогенным действием, проявляют анаболическую активность, вызывают значительное снижение содержания холестерина в сыворотке крови [1,2].

Поэтому большой научный и практический интерес представляет изучение различных видов данного семейства. Флора Северного Кавказа наиболее богата различными видами рода серпухи, особенно *Serratula coronata* и *Serratula quinquefolia*. В литературе описан достаточно подробный химический состав *Serratula coronata* [3,4]. Наиболее близкой по использованию в народной медицине является *Serratula quinquefolia*.

Трава серпухи пятилисточковой была собрана на восточном склоне горы Бештау и высушена до воздушно-сухого состояния при температуре 60°C.

Целью нашего исследования было изучение аминокислотного состава *Serratula quinquefolia*, произрастающей на склоне горы Бештау.

Предварительно методом бумажной хроматографии со свидетелями было определено, что в водном экстракте листьев серпухи содержатся аминокислоты. Для установления качественного и количественного состава аминокислот воздушно-сухое сырьё подвергали гидролизу. Гидролиз проводили в автоклаве в течение трёх часов при температуре 137°C под давлением в две атмосферы. Далее гидролизат исследовали на аминокислотном анализаторе АА-33. Идентификацию аминокислот проводили по времени удерживания методом тестеров. Количественный расчёт содержания аминокислот проводили по площади пика методом внутреннего стандарта.

Установлено, что в листьях серпухи пятилисточковой содержится 6,54 г/% различных аминокислот. Наиболее богата серпуха глутамином – 0,84 г/%. Это заменимая кислота, из которой в организме синтезируются глутаминовая и гамма-аминомасляная кислоты, имеющие важное значение для функций мозга.

Кроме того, обнаружены протеиногенные незаменимые аминокислоты. Среди них более всего содержится лейцина – 0,69 г/%, отвечающего за восстановление травмированных тканей и способствующего нормализации сахара в крови.

Фенилаланин – 0,53 г/% – незаменимая аминокислота, участвующая в процессах передачи нервных импульсов в составе дофамина и норэпинефрина.

Аргинин – 0,51 г/% – участвует в повышении защитной роли иммунной системы, в процессах деструкции вредных веществ в печени, в детоксикации аммиака, способствуя его переводу в мочевины.

Лизин – 0,38 г/% – поддерживает азотистый баланс, участвует в формировании костного аппарата, процессах роста в детском возрасте, усвоении кальция.

Из незаменимых кислот, участвующих в различных процессах организма, направленных на активацию иммунной системы, в сырье серпухи также определены: валин – 0,33 г/%, метионин – 0,19 г/%, изолейцин – 0,16 г/% и гистидин – 0,18 г/%.

Аргинин (0,51 г%), серин (0,41 г%), глицин (0,38 г%), аланин (0,47 г%) являются активными участниками реакций детоксикации организма.

Тирозин – 0,41 г/% – участвует в регуляции настроения. Выраженный её недостаток в организме приводит к развитию депрессивных состояний. Кроме того, тирозин подавляет аппетит, способствует снижению отложенного жира в тканях и поддерживает функции надпочечников, щитовидной железы и гипофиза.

Вывод: аминокислотный и экидистероидный состав травы *Serratula quinquefolia* свидетельствует о перспективности использования данного сырья, в качестве средства, нормализующего функции различных систем и органов организма.

#### Библиографический список

1. Биологическая активность 20-гидроксиэкидизона и его ацетатов/ В.В. Володин, Т.И. Ширинова, С.Л. Бурцева, М.В. Мельник // Растительные ресурсы. - 1999. – Вып. 2. - С. 76-81.
2. Балтаев, И.А. Фитоэкидистероиды: структура, и биосинтез в растениях / И.А. Балтаев // Биоорганическая химия. – 2000. - Т. 26, № 17. - С. 850-925.
3. Инокостерон и манистерон из *Serratula coronata* / В.В. Володин, В.Г. Лукаш, Л. Дайнев и др. // Физиология растений. - 1998. - Т. 45, № 3. - С. 378-381.
4. Screening plants of European North-East Russia for ecdysteroids / V. Volodin, I. Chadin, P. Whiting, L. Dinan // Biochemical systematic and ecology. - 2002. – V. 30. - P. 525-578.

УДК 615.322:547.475.2].074

Л.И. Бутенко, А.В. Подсадняя

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Аскорбиновая кислота, выделенная из серпухи венценосной (*Serratula coronata*)

Виды семейства астровых (Asteraceae), в частности род серпуха (*Serratula*), являются перспективными в связи с обнаружением в них биологически активных веществ – фитоэкидистероидов. Серпуха венценосная – *Serratula coronata* – вторая экидистероидсодержащая культура, по результатам длительных научных исследований рекомендованная для выращивания. Она сочетает высокую концентрацию фитоэкидистероидов в биомассе со значительной урожайностью и технологичностью при возделывании. Настои и отвары серпухи находят применение в нетрадиционной медицине как вяжущие, желчегонные, противовоспалительные, противорвотные и седативные средства. Кроме того, настои травы рекомендуются при анемии, геморрое, эпилепсии, неврозах, параличах, нервных, сердечных и психических заболеваниях.

Фитоэкидистероиды – большая группа полигидроксилированных соединений единичных или структурно близких гормонов линьки и метаморфозов насекомых. Однако физиологическая роль этих соединений до конца не изучена. Согласно одной из наиболее обоснованных гипотез, фитоэкидистероиды являются химическими токсинами и антифидантными веществами для не адаптированных видов насекомых – фитофагов. На млекопитающих и человека эти соединения оказывают анаболическое и ранозаживляющее действия за счёт стимуляции биосинтеза белка и нуклеиновых кислот. Установлено, что в *Serratula coronata* содержится 20-гидроксиэкидизон (20E), инокостерон, экидизон макистероны А и С, аюгостерон. Основным экидистероидом в интактных растениях серпухи венценосной является 20E. В имматурной фазе развития его содержание составляет 1% [1].

В Уральском отделении РАН города Сыктывкара изучен экидистероидный состав *Serratula coronata*, собранной на западном склоне Машука. Индивидуальные соединения экидистероидов получали колоночной хроматографией на оксиде алюминия [2,3]. При элюировании смесью хлороформа с метанолом было выделено соединение, которое не давало положительной реакции на экидистероиды.

Целью работы было установление строения данного вещества и определение его содержания в сырье.

Вещество с колонки представляет собой белые кристаллы, хорошо растворимые в воде. Т пл.=192°C с разложением. Хроматографические характеристики показали, что это индивидуальное соединение. Из общегрупповых реакций положительными были только реакции Подобедова-Молиша и с реактивом Фелинга. В УФ спектре водного раствора данного соединения наблюдали характерные полосы при 265 нм. Для окончательного установления строения исследуемого соединения был изучен его ИК спектр. В ИК спектре данного соединения наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний в области 1650 см<sup>-1</sup>, соответствующих двойной связи, в области 1718 см<sup>-1</sup> – соответствующих колебаниям карбонила в кислоте или сложном эфире. Кроме того, широкий пик 3000-3700 см<sup>-1</sup> соответствует валентным колебаниям гидроксильной группы. Отсутствие полос поглощения в области 1500-1600 см<sup>-1</sup> указывает на то, что в углеводородном скелете нет ароматической системы. Анализ спектральных характеристик доказывает, что это может быть непредельная гидроксикислота.

Обработка данных качественных реакций, хроматографических и спектральных данных позволила сделать предположение о том, что это может быть аскорбиновая кислота. Отсутствие температуры депрессии пробы смешения с достоверным образцом аскорбиновой кислоты доказало наше предположение. Таким образом, на стадии выделения индивидуальных экидистероидов с колонки элюируется аскорбиновая кислота.

Аскорбиновая кислота – это витамин С, выполняющий роль регулятора окислительно-восстановительных процессов и обмена веществ. Витамин С повышает жизненный тонус и сопротивляемость организма инфекци-

ям. *Serratula coronata* в народной медицине применяется как общеукрепляющее средство. По всей вероятности, экистероиды в сочетании с аскорбиновой кислотой дают данный эффект. Поэтому далее было проведено количественное определение содержания витамина С. Определение проводили титриметрическим методом по методике, предлагаемой фармакопеей [4].

Вывод: установлено, что в надземной части *Serratula coronata*, собранной на западном склоне Машука, содержится до 0,07% аскорбиновой кислоты.

#### **Библиографический список**

1. Пат. 2153346 РФ А61К35/78 Способ получения экистероидов / Володин В.В., Володина С.О. (РФ). - № 99106351/14; Заявлено 29.03.99.; Опубл. 27.07.2000. - 6 с.
2. Пат. 2123855 РФ А61К35/78 Способ получения 20-гидроксиэкидизона и экидизона из смеси экистероидов / Алексеева Л.И., Володин В.В., Лукиа В.Г. (РФ). - № 96119887/14; Заявлено 10.03.96.; Опубл. 27.12.98. - 8 с.
3. Пат. 2063763 РФ А61К35/78 Способ получения  $\alpha$ - и  $\beta$ -экидионов / Володин В.В., Лукиа В.Г. Пунегов В.В. (РФ) - № 93037260/14; Заявлено 07.19.93.; Опубл. 07.20.96. - 7 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - 295 с.

УДК 615.233.014.47: 543.062

**А.Е. Вергейчик**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Анализ сурфактантных смесей содержащих кодеин**

Среди лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний, сопровождающихся сильным кашлем, лучшими являются такие, которые содержат одновременно противокашлевые и муколитические вещества. Нами совместно с кафедрой фармакологии предложены две смеси, содержащие кодеин и экстракт алтейного корня сухой. В состав первой смеси было добавлено эвкалиптовое масло, в состав второй смеси дополнительно включены натрия бензоат и натрия гидрокарбонат [1].

Целью данного сообщения является разработка методик анализа, указанных смесей.

Идентификацию ингредиентов смесей проводили по методикам, описанным в литературе.

Экстракт алтейного корня идентифицировали по наличию в нём восстанавливающих сахаров после гидролиза. Для этого к 2 мл гидролизата, полученного при количественном определении, добавляли 1 мл реактива Фелинга и нагревали, появлялся красно-бурый осадок [2]. Наличие кодеина устанавливали по появлению синевато-фиолетового окрашивания с реактивом Марки, натрия гидрокарбонат определяли по выделению пузырьков газа при добавлении разведенной хлороводородной кислоты, натрия бензоат обнаруживали по реакции водного извлечения с хлоридом железа (III) [3]. Эвкалиптовое масло определяли после его извлечения диэтиловым эфиром. После испарения эфира в выпарительной чашки остаётся капля с характерным запахом.

Количественное определение кодеина проводили экстракционно-фотометрическим методом, по реакции с бромтимоловым синим [4]. Для этого точную навеску смесей, около 0,6 г, помещали в делительную воронку, прибавляли 15 мл 4% раствора натрия гидроксида и экстрагировали хлороформом 3 раза порциями по 15 мл. Хлороформные вытяжки фильтровали через фильтр, смоченный хлороформом, в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки хлороформом. Затем 5 мл хлороформного раствора переносили в другую делительную воронку, добавляли 10 мл раствора бромтимолового синего, 15 мл хлороформа и взбалтывали 2 мин. Хлороформный слой сливали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию повторяли дважды. В мерную колбу добавляли 15 мл раствора борной кислоты и доводили объём до 50 мл этанолом. Светопоглощение раствора измеряли при 430 нм. В качестве стандарта использовали раствор, приготовленный из кодеина.

Содержание натрия бензоата и натрия гидрокарбоната проводили ацидиметрическим методом. После того, как была оттитрована сумма солей 0,1 М кислотой хлороводородной, добавляли ещё 2-3 мл кислоты, затем экстрагировали бензойную кислоту диэтиловым эфиром дважды по 10 мл. К эфирному извлечению добавляли 20 мл нейтрализованного этанола и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида. По затраченному объёму щёлочи рассчитывали содержание натрия бензоата. По разности объёмов кислоты и щелочи рассчитывали содержание натрия гидрокарбоната.

Количественную оценку содержания экстракта алтейного корня проводили по количественному содержанию восстанавливающих сахаров. Для этого точную навеску смеси, массой около 0,5 г, подвергали гидролизу в течение 1 часа, как указано в НД [2].

С 1 мл гидролизата проводили реакцию с пикриновой кислотой и далее проводили измерение величины светопоглощения при длине волны 460 нм. В качестве стандартного образца использовали раствор, приготовленный из раствора глюкозы и пикриновой кислоты. Содержание восстанавливающих веществ сахаров рассчитывали по формуле приведённой в НД [2].

Содержание эвкалиптового масла не определяли.

Результаты определения количественного содержания ингредиентов в указанных смесях приведено в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание ингредиентов в смесях

Пропись I, г	Содержание	Пропись II, г	Содержание
Экстракта корня алтея 0,05 Кодеина 0,008 Масла эвкалиптового 0,002	(Восстанавливающие сахара) 12,7±0,4% 0,008±0,0006 г не определяли	Экстракта корня алтея 0,05 Кодеина 0,008 Натрия бензоата 0,1 Натрия гидрокарбоната 0,1 Масла эвкалиптового 0,002	(Восстанавливающие сахара) 12,9±0,3% 0,008±0,0007 г 0,1±0,005 г 0,1±0,005 г не определяли

Приведённые результаты показывают, что использованные нами методики анализа позволяют получить достаточно точные результаты.

### Выводы

Разработаны методики определения восстанавливающих сахаров, кодеина, натрия бензоата и натрия гидрокарбоната в сурфактантных смесях. Погрешность определений не превышает установленных норм.

### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Т. 1. -14-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2001. - С. 316.
2. НД 42-8226-98. Таблетки мукалтина 0,05 г. - 3 с.
3. Государственная фармакопея СССР. - X изд. - М.: Медицина, 1968. - 1080 с.
4. НД 42-9069-98. Седальгин-Нео, таблетки. - 5 с.

УДК 615.451.16:582.572.8].099.074:543

**Т.Х. Вергейчик, В.А. Карпенко, И.А. Касьянова, И.В. Пшукова, М.Г. Цыбулина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Использование физико-химических методов при анализе отвара чемерицы Лобеля корневищ с корнями

Ядовитые растения находят широкое применение в медицине и в быту. К растениям, обладающим кардиотоксическим действием, относятся: чемерица, ландыш майский, наперстянка, олеандр, морозник кавказский и др. Ядовиты их ягоды, цветки, стебли и листья. Отравление ими проявляется тошнотой, рвотой, поносом, сильной головной болью и болью в подложечной области. Иногда поражается и нервная система. Об этом свидетельствуют возбуждение, расстройство зрения, судороги, потеря сознания.

Алкалоиды чемерицы сначала возбуждают, а затем парализуют центральную нервную систему [1].

Лекарственные формы чемерицы Лобеля в виде настоек, мазей, воды чемерицной применяются при ревматизме, в ветеринарии – для лечения чесотки, кожного овода, врасоедов, вшей. Настойка чемерицы и мазь на её основе в народной медицине применяются наружно для втирания в кожу как раздражающее при невралгиях, миозитах, для уменьшения болей ревматического происхождения, при перхоти и для роста волос. Экстракты используются как противочесоточное, противопедикулёзное средство [1].

Чемерица Лобеля находит применение в народной медицине при лечении хронического алкоголизма. В некоторых районах России в последние годы (по отчётным данным Центра по лечению острых отравлений, г. Астрахань) отмечены частые случаи отравления людей отварами из корневищ с корнями чемерицы, имеющихся в свободной продаже на рынках под названием «кукольник».

Целью наших исследований являлась разработка методов определения алкалоидного состава водного извлечения из сырья чемерицы Лобеля, купленного на рынках г. Пятигорска.

Для исследования качественного состава алкалоидов в водном извлечении из чемерицы Лобеля корневищ с корнями использовали физико-химические методы: ТСХ, ВЭЖХ, УФ спектрофотометрию.

**Приготовление водного извлечения.** 8 г измельчённого сырья (корневища с корнями) заливали 75 мл кипятка, настаивали в течение 1 часа, процеживали через марлю. Для получения суммы алкалоидов водное извлечение подщелачивали раствором аммиака 25% до pH 10, и экстрагировали хлороформом трижды порциями по 20 мл в течение 5 мин. Хлороформные извлечения отделяли, объединяли, расслаивали эмульсию, фильтровали через натрия сульфат безводный в фарфоровую чашку и испаряли хлороформ досуха.

**Хроматография в тонком слое сорбента.** Сухой остаток растворяли в спирте этиловом и наносили на хроматографическую пластинку «Сорбфил-УФ-254». Хроматографирование проводили в системе растворите-

лей хлороформ – спирт метиловый 18:2, предложенной для идентификации вератровых алкалоидов [1,4]. Пластинку просматривали в УФ свете и обрабатывали кислотой серной концентрированной. Установлено наличие в извлечении 6 веществ. При сравнении полученных данных с данными литературы [2,3] было сделано предположение о нахождении в водном извлечении следующих вератровых алкалоидов: вератроилзигаденина, вералозина и иервина (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты обнаружения вератровых алкалоидов в отваре из чемерицы Лобеля корневищ с корнями физико-химическими методами**

№ пятна на хроматограмме	ТСХ		Предполагаемое вещество	УФ СФ	ВЭЖХ
	R <sub>f</sub>	Переход окраски (обработка кислотой серной концентрированной)		λ <sub>max</sub>	Время удерживания, мин
1	0,23-0,25	розовое → красное → зелёное	—	240	пика не обнаружено
2	0,33-0,35	светло-коричневое → малиновое	—	241	пика не обнаружено
3	0,50-0,52	розовое → малиновое	вератроилзигаденин	249	6,91
4	0,68-0,69	коричневое → малиновое	—	241	пика не обнаружено
5	0,76-0,78	светло-розовое	вералозин	247	8,52
6	0,84-0,87	сиреневое → фиолетовое → коричневое	иервин	253	7,99

**Использование УФ спектрофотометрии.** В спиртовом растворе остатка измеряли УФ спектр поглощения в области длин волн 230-260 нм. Наблюдали 2 выраженных максимума светопоглощения при 240-241 и 247-249 нм.

Поскольку при ТСХ-анализе получено 6 пятен с разными значениями R<sub>f</sub> были сняты спектры поглощения спиртовых элюатов, полученных с пластинки из каждой из шести зон, соответствующих определённому пятну на хроматограмме. В итоге были выявлены максимумы светопоглощения разделённых веществ (табл. 1). Из полученных данных сделан вывод, что вещества 1, 2 и 4 близки по свойствам и имеют максимум светопоглощения при длине волны 240-241 нм. Обнаруженным на хроматограмме веществам 3 и 5 соответствовал максимум при длине волны 247-249 нм. По данным литературы максимум в области 247-249 нм имеют вералозин и вератроилзигаденин.

**Использование ВЭЖХ.** Спиртовые растворы элюатов с пластинки ТСХ из шести зон, соответствующих проявившимся пятнам, хроматографировали на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милхром А-02» в градиентном режиме с многоволновой детекцией (хроматографическая колонка размером 2×75 мм, заполненная обращенно-фазовым сорбентом Силасорб С18). Подвижная фаза: элюент А – 0,1% раствор трифторуксусной кислоты, элюент Б – ацетонитрил, скорость потока – 100 мкл/мин; аналитические длины волн – 210, 220, 240, 260 и 280 нм; время измерения – 0,18 сек; температура термостата колонки – 35°C; градиент – от 10% элюента Б до 80% за 10 минут.

На хроматограммах спиртовых растворов пятен 1, 2, 4 пиков не обнаружено, хроматограммы элюатов 3, 5, 6 содержали по одному пику с временем удерживания 6,91; 8,52 и 7,99 мин соответственно (табл. 1).

На основании полученных данных сделан вывод, что в водном извлечении, используемом при лечении алкоголизма, обнаружены вералозин, вератроилзигаденин и иервин.

#### **Библиографический список**

1. Санаров, Е.М. Фармакогностическое изучение видов чемериц, произрастающих на Алтае: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / Е.М. Санаров. – Пятигорск, 1988. – 22 с.
2. Хашимов, А.М. Изучение алкалоидов *Veratrum lobelianum* / А.М. Хашимов // Химия природных соединений. – 1970. – № 3. – С. 339-343.
3. Хашимов, А.М. Строение вералозина / А.М. Хашимов, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов // Химия природных соединений. – 1970. – № 3. – С. 343-346.
4. Анцупова, Т.П. Сравнительно-хроматографическое изучение качественного состава чемерицы Лобеля и чемерицы черной / Т.П. Анцупова // Растительные ресурсы. – 1968. – Т. 4, № 3. – С. 337-341.

УДК 615.917:616-008.84].099.074:543.544

*Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Разработка методики выделения, обнаружения и определения в крови и моче метаксона для целей химико-токсикологического анализа**

Метаксон (2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота) является высокоэффективным соединением, используемым как гербицидный препарат и фитотоксическое вещество во время военных действий.

Нарушение правил техники безопасности, неправильное хранение на производстве и в быту неоднократно являлись причиной отравлений, в том числе со смертельным исходом [1].

Клиническая и патологоанатомическая картина отравления не характерны, поэтому в диагностике важную роль приобретает химическое исследование биологических жидкостей (крови, мочи) и внутренних органов.

Метаксон применяется в виде дуста, водных растворов и часто сочетается с другими препаратами группы арилоксиалканкарбоновых кислот.

Ранее нами были разработаны методики выделения, обнаружения метаксона во внутренних органах и биологических жидкостях. С этой целью использовали ТСХ и УФ спектрофотометрию в сочетании с производной спектрофотометрией [2,3].

Целью настоящей работы явилась разработка методики выделения метаксона из крови и мочи, применение ТСХ и ГЖХ для его обнаружения и определения.

Для выполнения исследований использовались дважды перекристаллизованные из бензола химически чистые вещества, а также промышленные образцы, отвечающие требованиям нормативно-технической документации.

#### ***Разработка методики обнаружения метаксона с помощью ТСХ***

Первоначально нами были изучены оптимальные условия хроматографирования метаксона в присутствии веществ, применяемых совместно с ним и веществами, которые в ходе химико-токсикологического анализа способны экстрагироваться органическим растворителем в тех же условиях, что и изучаемое соединение. В качестве сорбента использовали силикагель марки КСК и силикагель этой же марки, но импрегнированный растворами натрия гидроксида, кислоты серной, буферными растворами, а также готовые пластинки «Силуфол». Подвижность соединений и эффективность разделения веществ в исследуемых системах растворителей определяли по значению  $R_f$  вещества.

Из числа испытанных восьми систем растворителей нами выбрана смесь хлороформ – кислота уксусная (9:1), в качестве сорбента – силикагель марки КСК, импрегнированный 0,1 М раствором натрия гидроксида. В указанных условиях значение  $R_f$  метаксона  $0,49 \pm 0,02$ . Обнаружению не мешают вещества, которые могут экстрагироваться из объектов химико-токсикологического анализа вместе с метаксоном (проверено 26 веществ).

Для обнаружения исследуемых веществ на пластинках использовали следующую схему проявления:

- облучение хроматограммы УФ светом в течение 20 минут. Исследуемые вещества окрашивались в жёлто-серый цвет. При последующем опрыскивании пластинок раствором серебра аммиаката в ацетоне эти пятна приобретали тёмно-коричневую окраску;
- облучённые пластинки опрыскивали 5% водным раствором железа хлорида (III) и 5% раствором калия феррицианида. Пятна исследуемых веществ окрашивались в синий цвет;
- при обработке пластинок 0,05% раствором роданина С в 1% растворе кислоты хлороводородной пятна веществ приобретали фиолетовую окраску. Предел обнаружения метаксона составил 1-2 мкг препарата за счёт образования ионных ассоциатов.

#### ***Методика выделения метаксона из мочи (модельная смесь, n=6)***

К 50 мл мочи, содержащей 10 мг метаксона, добавляли раствор кислоты хлороводородной до pH 1 (по универсальному индикатору) и проводили трёхкратную экстракцию хлороформом (1:3) в течение 5 минут. Хлороформные вытяжки объединяли, фильтровали через слой безводного натрия сульфата, делили на 2 части, испаряли досуха и исследовали.

#### ***Методика выделения метаксона из крови (модельная смесь, n=6)***

К 50 мл крови, содержащей 10 мг метаксона, прибавляли 1 М раствор натрия гидроксида (до значения pH 10) и с целью очистки проводили экстракцию n-гексаном (1:1) в течение 5 минут. Органический растворитель отделяли и отбрасывали. К водной фазе добавляли кислоту хлороводородную концентрированную (до значения pH 1) и 20 г пепсина. Смесь помещали на кипящую водяную баню и нагревали в течение 10 минут. Полученный осадок отделяли с помощью центрифуги (15 мин,  $3000 \text{ мин}^{-1}$ ). Раствор переносили в делительную воронку и проводили экстракцию хлороформом (1:3) в течение 5 минут три раза. Хлороформные извлечения объёмом

единяли и фильтровали через слой безводного натрия сульфата, делили на две части, испаряли досуха и использовали для обнаружения метаксона методами ТСХ и ГЖХ.

#### **Обнаружение метаксона в извлечениях из крови и мочи с помощью ТСХ**

Сухой остаток растворяли в 3 мл эфира и с помощью шприца наносили в виде полосы длиной 7 см на линию старта хроматографической пластинки. В качестве «свидетеля» наносили на эту же пластинку 20 мкг метаксона. После высушивания пластинку помещали в систему растворителей: хлороформ – кислота уксусная (9:1). Для обнаружения пятен на пластинке использовали рекомендованную схему проявления. Значение  $R_f$  для метаксона составило  $0,49 \pm 0,02$ . Соэкстрактивные вещества, содержащиеся в крови и моче, находились на пластинке вне зоны расположения метаксона.

#### **Обнаружение метаксона в извлечениях из крови и мочи с помощью ГЖХ**

Первоначально экстракты из мочи и крови очищали с помощью ТСХ. Анализ проводили в присутствии «свидетеля». По окончании хроматографирования на пластинке проявляли с помощью вышеуказанной схемы только зону, по которой перемещался «свидетель» – метаксон. Соответствующую ему на непроявленной пластинке зону снимали и элюировали трижды метанолом (по 10, 10, 5 мл) в течение 15 минут. Элюаты объединяли, фильтровали в мерную колбу вместимостью 25 мл и использовали для обнаружения и количественного определения метаксона с помощью ГЖХ.

Метаксон и гербицидные препараты, которые применяются совместно с ним, обладают недостаточной летучестью. Поэтому перед проведением ГЖХ их переводили в менее полярные, но более летучие производные [4]. С этой целью к веществу-свидетелю и к извлечению из крови, мочи добавляли безводный натрия сульфат и 5% раствор диметилсульфата. Смесь нагревали в течение 10 минут при температуре  $55^\circ\text{C}$  с обратным холодильником. После охлаждения прибавляли насыщенный раствор натрия хлорида и экстрагировали в течение 2 минут 2 мл *n*-гексана. Слой органического растворителя отделяли от водной фазы и анализировали с помощью ГЖХ, используя метод абсолютной калибровки.

Условия хроматографирования: хроматограф «Цвет-106»; детектор постоянной скорости рекомбинации, работающий по принципу захвата электронов; стеклянная спиральная колонка, длиной 1 м, внутренним диаметром 3 мм, заполненная хроматоном № 0,16-0,20 мм, промытым кислотой и силанированным ДМХС с 5% SE-30; скорость газа-носителя (азот) – 50 мл/мин; скорость продувочного газа (азот) через детектор 150 мл/мин; температура термостата колонки –  $150^\circ\text{C}$ ; температура испарителя –  $200^\circ\text{C}$ ; температура термостата детектора –  $220^\circ\text{C}$ ; шкала электрометра –  $20 \times 10^{-12}$  А; скорость диаграммной ленты потенциометра – 240 мм/час; абсолютное время удерживания стандартного метилового эфира метаксона – 1 мин 31 сек.

Установлено, что другие препараты производные арилоксиалканкарбоновых кислот не мешают обнаружению метаксона (абсолютное время удерживания метиловых эфиров 2-метилфеноксиуксусной кислоты – 48 сек, 2-метил-4-хлорфеноксимасляной кислоты – 3 мин 19 сек, 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты – 2 мин 19 сек, 2,4-дихлорфеноксимасляной кислоты – 4 мин 52 сек, 2,4-дихлорфеноксипропионовой кислоты – 2 мин 3 сек, 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты – 3 мин 54 сек, 2,4,5-трихлорфеноксипропионовой кислоты – 3 мин 16 сек).

Для определения количества выделенного из крови и мочи метаксона хроматографирование каждой пробы проводили дважды. Измеряли высоты пиков метилового эфира исследуемого препарата с известной концентрацией и выделенного из соответствующего объекта.

Расчет вели по формуле:

$$x = \frac{A \times h_2 \times V_2}{V_1 \times h_1} ;$$

где  $X$  – количество препарата в исследуемой пробе, мг;  $A$  – количество стандарта, введенное в хроматограф, мг;  $h_2$  – высота пика препарата в пробе, мм;  $V_2$  – общий объем пробы, мкл;  $V_1$  – объем пробы, введенный в хроматограф, мкл;  $h_1$  – высота пика стандарта, мм.

В результате в модельных смесях в крови определено  $52,33 \pm 4,01\%$ , в моче –  $89,25 \pm 0,87\%$  метаксона. Относительная ошибка определения при определении в крови составляет  $\pm 7,66\%$ , в моче –  $\pm 0,97\%$ .

Таким образом, нами предложены методики выделения метаксона из крови и мочи, способы обнаружения с помощью ТСХ и ГЖХ и количественного определения с помощью ГЖХ.

#### **Библиографический список**

1. Обнаружение и определение 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты при судебно-химических исследованиях / Т.Л. Конюхова, В.А. Линникова, Е.А. Грязнова и др. // Суд.-мед. экспертиза. – 1983. - № 3. – С. 36-37.
2. Определение 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной (2М-4Х), 2-метил-4-хлорфенокси-γ-масляной (2М-4ХМ), 2,4-дихлорфенокси-α-пропионовой (2,4-ДП) кислот при судебно-химическом исследовании трупного материала: Методические указания / В.А. Линникова, Т.Х. Вергейчик, Е.А. Грязнова и др. – М., 1983. – 12 с.

3. Применение метода ортогональных функций для подавления фона при судебно-химическом определении некоторых гербицидов в биологическом материале / Т.Х. Вергейчик, Е.Н. Вергейчик, В.А. Линникова и др. // Суд.-мед. экспертиза. – 1984. – № 3. – С. 47-49.
4. Хроматографические методы определения остаточных количеств 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты (2,4-Д) в воде, растительном материале и продуктах питания: Методические указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среды. – М., 1983. – С. 122.

УДК 340.67:615:21:7.099.074:543.544

**А.Б. Вожева, А.В. Киреева, Т.С. Самоукова, С.М. Бахтина, В.Н. Куклин**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### **Химико-токсикологическое исследование кеторолака**

Кеторолак относится к ненаркотическим анальгетикам, кроме того обладает противовоспалительным действием, по эффективности сопоставимым с морфином и другими опиатами. В химическом отношении представляет собой ( $\pm$ )-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновую кислоту. Выпускается в виде таблеток и раствора для инъекций в ампулах.

Несмотря на то, что данный препарат сравнительно недавно появился на российском фармацевтическом рынке, отравления кеторолаком, в том числе и смертельные, имеют место в судебно-медицинской практике. По данным Бюро судебных экспертиз Северо-западного Федерального округа ежегодно регистрируется до 30 случаев отравлений кеторолаком.

Эксперты-химики испытывают определённые трудности при проведении судебно-химической экспертизы при подозрении на отравление этим препаратом ввиду отсутствия разработанных методик определения кеторолака в биологическом материале.

Исходя из этого, было проведено исследование, целью которого являлась разработка методов химико-токсикологического анализа кеторолака в биологических жидкостях (кровь, моча) и вещественных доказательствах (таблетки и растворы для инъекций в ампулах) и внедрение их в практику судебно-химических экспертиз.

Методы анализа разрабатывались с учётом необходимости определения кеторолака при совместном приёме с другими нестероидными противовоспалительными средствами и анальгетиками (диклофенак, индометацин, анальгин).

Исследования проводились с лекарственными препаратами, содержащими кеторолак (таблетки и растворы для инъекций) и с биологическими жидкостями (кровь, моча) экспериментальных животных (белых беспородных крыс), которым через зонд в желудок вводили препарат в виде взвеси с водой. Забор крови проводили через 1 час после введения, мочу собирали в течение суток.

Изолирование кеторолака из лекарственных форм и биожидкостей выполняли прямой экстракцией хлороформом при pH 1,5-2,0.

Для идентификации и очистки полученных извлечений использовали тонкослойную хроматографию на пластинках «Силуфол» и «Сорбфил» в системе растворителей хлороформ – спирт этиловый (9,5:0,5) или на пластинке «Армсорб» в системе растворителей бутанол – спирт этиловый – аммиака раствор 25% (5:1:1), так как в данных условиях происходит оптимальное разделение кеторолака от диклофенака, индометацина и анальгина. Вещество с пластинки элюировали спиртом этиловым 95% и полученный элюат исследовали.

Для качественного анализа кеторолака применяли методы, позволяющие дифференцировать его от других нестероидных противовоспалительных средств диклофенака, индометацина и анальгина.

Установлено, что для определения наличия кеторолака в объектах исследования (таблетки, растворы для инъекций, моча, кровь) с достаточной степенью вероятности следует применять тонкослойную хроматографию, хромато-масс-спектрометрию, УФ и ИК спектроскопию, а также цветные и осадочные реакции с реактивами Майера, Зонненштейна, Марки, Манделина, кислотой серной концентрированной.

Для количественного определения кеторолака предложен спектрофотометрический метод с применением калибровочного графика. Разработаны условия анализа с использованием хроматоденситометрии. Определение проводилось на пластинках «Сорбфил» в системе растворителей бутанол – спирт этиловый – аммиака раствор 25% (5:1:1), детекцию осуществляли в УФ свете при длине волны 254 нм. Расчёт количества вещества в объекте выполняли по калибровочному графику.

Результаты исследования внедрены в практику химических отделений БСМЭ и наркодиспансеров.

#### **Библиографический список**

1. Булатов, М.И. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам. - 4-е изд., перераб. и доп. / Булатов М.И., Калинин И.П. - Л.: Химия, 1976. - 376 с.
2. Коренман, И.М. Экстракция в анализе органических веществ / И.М. Коренман. - М: Химия, 1977. - 200 с.
3. Крамаренко, В.Ф. Фотометрия в фармацевтическом анализе / Крамаренко В.Ф., Попова В.И. - Киев: Здоров'я, 1972. - 192 с.
4. Крамаренко, В.Ф. Токсикологическая химия / В.Ф. Крамаренко. - Киев: Вища школа, 1989. - 178 с.

УДК 615.322:582, 952, 65].074

**С.В. Волокитин, С.В. Ключков, А.М. Шевченко, В.В. Шатило, А.М. Темирбулатова, В.А. Жук**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Сравнительная оценка методов количественного определения биологически активных веществ в экстракте родиолы розовой**

В настоящее время поиск и разработка эффективных лечебно-профилактических средств общеукрепляющего, адаптогенного и иммуномодулирующего действия является актуальной задачей в связи с возрастанием числа заболеваний, связанных с ослаблением естественной сопротивляемости организма, влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, возрастанием нервно-психических нагрузок и стрессовых ситуаций на фоне несбалансированного питания.

Экстракт родиолы розовой выпускается промышленностью как самостоятельный препарат, а также входит в состав различных лекарственных форм – сиропов, шипучих таблеток, например, «Родосан» [1].

Биологически активные вещества экстракта родиолы розовой представлены, главным образом, фенольными соединениями – фенолоспиртами и их гликозидами, флавоноидами и дубильными веществами.

Фенолоспирт *n*-оксифенилэтанол в сырье содержится в основном в виде гликозида – салидрозида. Содержание салидрозида варьирует от 0,5 до 1% в зависимости от условий местообитания и фазы развития растения.

Из флавоноидов в сырье присутствуют кверцетин, гиперозид, кемпферол, изокверцетин.

Сырьё и экстракт содержат значительное количество дубильных веществ пирогалловой группы. Присутствуют также органические кислоты: галловая, щавелевая, янтарная, лимонная, яблочная; с преобладанием галловой кислоты. Обнаружены также эфирные масла, сахара, липиды.

Таким образом, состав биологически активных компонентов экстракта родиолы розовой отличается сложностью, что предъявляет повышенные требования к методам адекватной оценки его качества.

В применяемых лекарственных препаратах содержание экстракта родиолы розовой относительно невелико – от 1,2% в таблетках «Родосан» до 5% в сиропах. Поэтому при выборе аналитических методик обращали внимание на их чувствительность и избирательность.

Целью исследований была оценка различных методов анализа биологически активных веществ экстракта родиолы розовой жидкого (по стандартной фармакопейной методике и с помощью ВЭЖХ).

Действующая ФС 42-2163-96 предлагает оценивать качество указанного объекта по содержанию салидрозида, которого в препарате должно быть от 0,5 до 0,8%. Для этого используется фотометрический метод, основанный на измерении оптической плотности окрашенного продукта азосочетания *n*-оксифенилэтанола с диазотированным сульфацилом. Однако проведению реакции могут мешать другие компоненты, поэтому предусмотрена достаточно сложная подготовка пробы.

В ходе исследований определение салидрозида проводилось в образце родиолы розовой экстракта жидкого, представленного ООО «Тонэкс». Сравнительной оценке подвергнуты стандартная методика ФС 42-2163-96 и разработанная нами методика ВЭЖХ [2]. Работа выполнена на жидкостном хроматографе «Милхром А-02» с колонкой *Silасorb C18* размером 2,0×75 мм, степень зернения 5,0 мкм. Рабочее давление на входе колонки – 22 бар. Детектирование проводилось при длине волны 290 нм. Подвижная фаза: элюент А – 0,1% раствор трифторуксусной кислоты, элюент Б – ацетонитрил, скорость потока – 100 мкл/мл. Пробоподготовка сводилась к разведению препарата водой в соотношении 1:10. Пик отклика салидрозида в этих условиях чётко отделяется от пиков сопутствующих компонентов. В ходе анализа получены следующие результаты (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты сравнительной оценки методик анализа**

Параметр	Методика ФС 42-2163-96	Методика ВЭЖХ
Число определений	6	6
Найдено салидрозида, %	0,621	0,614
Ошибка определения, %	5,9	2,1
Среднее время одного определения, включая пробоподготовку, мин.	45	10

Таким образом, предлагаемая методика значительно точнее фармакопейной. Это можно объяснить большей чувствительностью метода ВЭЖХ и меньшим числом аналитических операций. Время анализа существенно ниже – более чем в четыре раза. К числу преимуществ метода ВЭЖХ необходимо также отнести большую специфичность за счёт полного разделения компонентов смеси, что особенно важно при работе с объектами с относительно малым содержанием салидрозида на фоне других компонентов. Перечисленные факторы позволяют успешно использовать метод ВЭЖХ при разработке новых лекарственных форм, содержащих экстракт родиолы розовой.

## Библиографический список

1. Шевченко, А.М. Критерии выбора вспомогательных компонентов и способа гранулирования для шипучих лекарственных форм / А.М. Шевченко, Э.Ф. Степанова, Н.Н. Богдашев // Фармация. - 2004. - № 4. - С. 32-34.
2. Совершенствование методов анализа шипучих таблеток, содержащих адаптогены и витамины / А.М. Шевченко, В.В. Шатило, С.В. Волокитин, С.В. Клочков // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. - С. 297-298.

УДК 615.451.1.074:543.55:537.363

М.В. Гаврилин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

## Использование капиллярного электрофореза для анализа клевера красного жидкого экстракта

В настоящее время ишемическая болезнь сердца, ишемические поражения головного мозга и различные другие заболевания, связанные с сосудистой патологией, занимают ведущее место среди причин смертности и инвалидизации у лиц среднего и старшего возраста. Патогенетической основой этих заболеваний очень часто служат атеросклеротические поражения коронарных сосудов, аорты и мозговых артерий. Для лечения таких заболеваний в медицинскую практику давно и прочно вошли препараты из групп фибратов и статинов. Их эффективность доказана многолетней клинической практикой. Однако у этой терапии есть и отрицательные стороны – прежде всего высокая стоимость лечения, и наличие побочного действия. В этой связи определённой альтернативой статинам и фибратам могут служить растительные препараты и особенно экстракционные препараты из травы клевера красного. На сегодня известно, что трава клевера содержит значительное количество флавоноидов – рутин, кверцетин, кемпферол, лютеолин, их общее количество в траве может достигать 2,0% в пересчёте на рутин и до 0,1-0,2% – в экстракте. Однако производные рутина, в данном случае, являются маркерами, удобными для целей анализа и стандартизации. Основными действующими веществами являются изофлавоны – олонин, гинестеин, гинестин, формонетин и др., причём основным является олонин, содержание которого достигает в траве 0,5-1,2%.

Для оценки качества экстракционных препаратов на основе травы клевера красного можно с успехом использовать метод ВЭЖХ с применением градиентного элюирования [1]. Несмотря на то, что метод ВЭЖХ на сегодня является наиболее эффективным и универсальным аналитическим методом, ему свойственны определённые недостатки. Это, прежде всего, высокая стоимость и недолговечность колонок, а также значительный расход дорогостоящих растворителей необходимой квалификации. Использование ВЭЖХ в микроколоночном варианте значительно упрощает процедуру анализа, однако при этом неизбежно снижается эффективность. В этой связи определённой альтернативой ВЭЖХ может служить метод капиллярного зонного электрофореза (КЭ). При этом стоимость оборудования ниже, чем при использовании ВЭЖХ и, как правило, не требуются органические растворители. В связи с этим целью настоящей работы являлось изучение возможности использования метода КЭ для оценки качества жидкого экстракта из травы клевера красного.

В литературе [2,3] имеются сведения об использовании данного метода для анализа природных фенольных соединений различной природы. Во всех случаях в качестве ведущего электролита используют буферные растворы с pH 8-10. При этом флавоноиды переходят в ионизированное состояние и в виде анионов движутся по капилляру от катода к аноду со скоростью меньшей, чем скорость электроосмотического потока. В данном исследовании в качестве ведущего электролита был выбран раствор натрия тетрабората с концентрацией 0,03 М и pH около 9,1-9,2. Предварительно изучали общую электрофоретическую подвижность рутина, кверцетина и олонина. С этой целью использовали растворы флавоноидов с концентрацией 0,2 мг/мл в 40% спирте этиловом. Анализ проводили на приборе *Капель 103 Р* (НПФ АП «Люмэкс») с использованием кварцевого капилляра общей длиной 60 см и эффективной длиной 50 см и диаметром 75 мкм, ввод пробы осуществляли давлением в течение 5 секунд, детектирование проводилось при 254 нм. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты изучения электрофоретической подвижности флавоноидов травы клевера

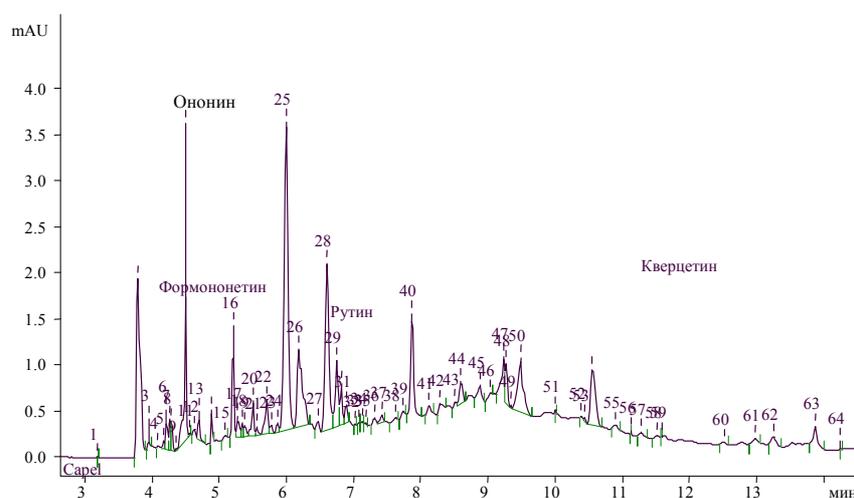
Флавоноид	Коэффициент селективности, $k'$	Эффективность, N	Общая электрофоретическая подвижность, $\text{см}^2/\text{Вхс}$
Олонин	1,1-1,2	47803±4302	$6,21 \times 10^{-4} \pm 0,20 \times 10^{-4}$
Рутин	1,7-1,9	39544±2568	$3,92 \times 10^{-4} \pm 0,11 \times 10^{-4}$
Кверцетин	2,3-2,6	26505±2120	$2,66 \times 10^{-4} \pm 0,03 \times 10^{-4}$

Как следует из представленных данных, с уменьшением общей электрофоретической подвижности возрастает коэффициент селективности, рассчитанный по системному пику, однако наблюдается снижение эффективности. Следует отметить, что при ВЭЖХ анализе, как правило, наблюдается обратная картина. В данном случае

это может быть связано с диффузией аналитов по капилляру и соответствующему этому процессу увеличению зоны миграции. Это явление связано с полярностью прибора и движением электроосмотического потока от анода к катоду, в то время как изучаемые аналиты находятся в состоянии анионов и их миграция к катоду происходит, вынужденно, под влиянием электроосмотического потока. Однако высокие значения эффективности, практически недостижимые в ВЭЖХ, позволяют не изменять полярности и проводить анализ в данных условиях.

Следующим этапом исследований стало изучение зависимости площади пика от количества аналитов, введенных в капилляр. При этом установлено, что для ононина линейность наблюдается в области концентраций 0,02-0,5 мг/мл, рутина 0,02-1,0 и кверцетина 0,02-0,3 мг/мл. Таким образом, диапазон линейности увеличивается с уменьшением удельной абсорбции веществами электромагнитного излучения.

С использованием разработанной методики был проведен анализ жидкого экстракта из травы клевера красного 1:2, полученный с использованием спирта этилового 40%. Анализ проводили при напряжении 20 кВольт. Для анализа экстракт предварительно разводили водой очищенной (1:1) и центрифугировали 5 мин при 7000 мин<sup>-1</sup>. Полученная электрофореограмма представлена на рис. 1.



**Рисунок 1 – Электрофореограмма жидкого экстракта из травы клевера красного 1:2**

Как следует из приведённых результатов, спирто-водное извлечение из сырья содержит значительное количество соединений, идентификация которых представляет собой достаточно сложную аналитическую задачу. Вместе с тем, с использованием стандартных образцов ононина, рутина, кверцетина, а также формонетина (агликона ононина) была проведена идентификация этих соединений в экстракте и рассчитано содержание ононина, рутина и кверцетина. Полученные значения составили для ононина 0,0380±0,0018%, рутина 0,0051±0,0003% и кверцетина 0,0100±0,0003%.

Таким образом, в ходе проведённого исследования установлено содержание некоторых флавоноидов в экстракте из травы клевера и установлена перспективность использования метода КЭ для анализа изовлавонов.

#### **Библиографический список**

1. *Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище Р 4.1.11672-03. Раздел 4.1. Методы контроля. Химические факторы.* - М., 2003. - С. 120-121.
2. *Белякова, Е.А. Определение биологически активных веществ в виноградных соках методом капиллярного электрофореза / Е.А. Белякова, Ю.Ф. Якуба, Т.И. Гугучкина // Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии: Материалы II Междунар. симпозиума.* - Краснодар, 2005. - С. 315-316.
3. *Ганжа, О.В. Определение катехина и эпикатехина в экстракте зелёного чая методом зонного капиллярного электрофореза / О.В. Ганжа, А.А. Карцева, А.А. Сидорова // Там же.* - С. 339-340.

УДК 615.451.07.543.422.3.062

М.В. Гаверилин, Х.Г. Карагулов, Л.С. Ушакова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ООО «Бивитекс», г. Нальчик

### Использование спектрофотометрии для идентификации и количественного определения действующих веществ в препарате «Тамбуил, раствор для наружного применения масляный»

Препарат «Тамбуил, раствор для наружного применения масляный» содержит липидный комплекс грязи Тамбуканского озера и рекомендован для использования в медицинской практике в качестве противовоспалительного и репаративного средства для местного применения. Исследованиями [1,2] показано, что масляный экстракт грязи обладает противовоспалительной, антибактериальной и биостимулирующей активностью. Сырьём для получения препарата служит лечебная иловая грязь Тамбуканского озера. Продуцентами липидов грязи являются цианобактерии (*Anabena*, *Oscillatoria*), пурпурные бактерии (*Cromatinum*, *Rhodospirillum*), зелёные бактерии (*Chlorobium*, *Chlorofleus*). Препарат является липидным комплексом, в состав которого входят насыщенные и ненасыщенные высшие жирные кислоты, фосфолипиды, стерины, глицериды, серосодержащие вещества, пигменты (каротиноиды и хлорофиллы). При определении химического состава липидов лечебной грязи Тамбуканского озера установлено, что общее их содержание составляет 2,2-2,6% (в пересчёте на сухую грязь). Примерно 15-20% от этого количества приходится на пигменты [2], поэтому при выборе компонентов, по которым можно проводить идентификацию препарата было целесообразно остановиться на каротиноидах и хлорофиллах.

Проводить анализ по фосфолипидам и другим компонентам нецелесообразно, так как они присутствуют в экстрагенте – масле подсолнечном. Хлорофиллы и каротиноиды являются важнейшими компонентами фотосинтетического аппарата водорослей. Цианобактерии содержат хлорофилл *a*, для других групп микроорганизмов характерны хлорофиллы *b* и *c*. Специфические для цианобактерий каротиноиды представлены следующим набором пигментов: β-каротин, эхиненон, ксантаксантин, антраксантин, зеаксантин, миксоксантофилы. Для пурпурных анаэробных фотосинтезирующих бактерий характерны – сфероиденон, родопиналь, зелёных – γ-каротин.

Ранее количественное определение каротиноидов в масляных экстрактах из Тамбуканской грязи проводилось в пересчёте на β-каротин, с использованием в качестве стандарта калия дихромата. Однако это не совсем верно, так как набор жёлтых пигментов в препарате значительно шире.

Известно, что хлорофиллы *a* и *b* имеют абсорбционные максимумы в ацетоне при 428 и 452 нм и при 664 и 644 нм соответственно. Каротиноиды имеют максимумы в области 440-470 нм. Следовательно, хлорофиллы мешают обнаружению каротиноидов. Тем не менее их можно определять в образце без предварительного разделения. В этих случаях применяют соответствующие численные спектрофотометрические методы, например, метод Фирордта [4]. Для определения суммы хлорофиллов и каротиноидов использован метод Хольма-Веттштейна, в основе которого лежит модифицированный метод Фирордта. Этот метод позволяет быстро определять содержание хлорофиллов и каротиноидов с учётом поправки на поглощение хлорофиллов. Массовые доли пигментов в методе Хольма-Веттштейна рассчитывают по уравнениям, составленным на основании экспериментально полученных удельных коэффициентов поглощения. Значения информационных коэффициентов приведены в [3].

Исходя из вышеизложенного, качественное определение препарата проводят спектрофотометрически. Спектр поглощения препарата должен иметь в области 400-700 нм максимум или плечо при 450±3 нм, плечо при 471±2 нм (каротиноиды) и максимум при 662±3 нм (хлорофиллы) (рис. 1).

Разработана методика количественного определения действующих веществ (сумма хлорофиллов и каротиноидов) в препарате тамбуил с использованием метода Хольма-Веттштейна. Для определения суммы хлорофиллов навеску около 1 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки ацетоном и перемешивают. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при 644 и 664 нм. В качестве раствора сравнения используют ацетон. Содержание суммы хлорофиллов в препарате ( $X_{\text{хл}}$ ) в мг% рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{хл}} = \frac{(0,5134 \times A_{664} + 2,0436 \times A_{644}) \times 25}{m}$$

где  $A_{664}$  – оптическая плотность раствора, измеренная при 664 нм,  $m$  – навеска препарата, г, 0,5134 и 2,0436 – информационные коэффициенты.

Содержание суммы хлорофиллов в препарате должно быть не менее 4 мг%.

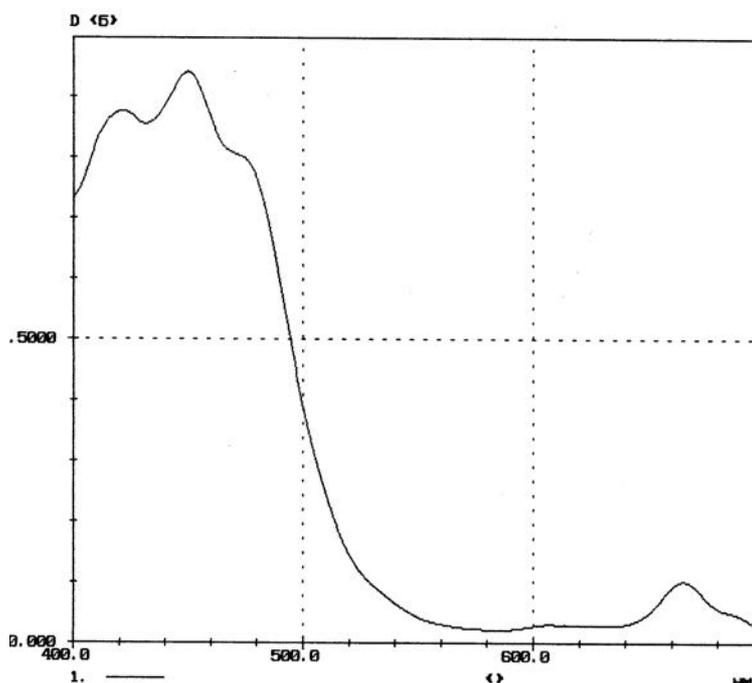


Рисунок 1 – Спектр поглощения препарата «Тамбуил, раствор для наружного применения масляный» в ацетоне

Для определения суммы каротиноидов около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки ацетоном и перемешивают. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при 440,5 нм. В качестве раствора сравнения используют ацетон. Содержание суммы каротиноидов в препарате в мг% ( $X_k$ ) рассчитывают по формуле:

$$X_k = \frac{0,4695 \times A_{440,5} \times 25}{m} - 0,268 \times X_{хл}$$

где  $A_{440,5}$  – оптическая плотность раствора, измеренная при 440,5 нм;  $m$  – навеска препарата, г;  $X_{хл}$  – содержание суммы хлорофиллов, мг%; 0,4695 и 0,268 – информационные коэффициенты.

Содержание суммы каротиноидов в препарате должно быть не менее 10 мг%.  
Метрологические характеристики методики представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Количественное определение суммы хлорофиллов в препарате «Тамбуил, раствор для наружного применения масляный», мг%, ( $n=6$ )

Результат анализа	Метрологические характеристики	Результат анализа	Метрологические характеристики
5,9	$X=5,7\%$ $S=0,234$ $S_r=0,04$ $\Delta x=0,24$ $\varepsilon=4,3\%$	10,7	$X=10,6\%$ $S=0,33$ $S_r=0,03$ $\Delta x=0,33$ $\varepsilon=3,2\%$
5,5		10,2	
5,4		10,5	
6,0		11,0	
5,6		10,8	
5,6		10,7	

Результаты проведённых исследований использованы при разработке ФСП.

## Библиографический список

1. Лозинский, А.А. Тамбуканское озеро и его лечебная грязь / Лозинский А.А. Пантелеева И.Я. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1954. – 134 с.
2. Органические вещества лечебных грязей и их роль в механизме действия на организм: Методические рекомендации. - Пятигорск, 1973. – 20 с.
3. Полевой, В.В. Методы биохимического анализа растений / Полевой В.В., Максимова Г.Б. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1978. - С. 90-99.
4. Берштейн, И.Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. – Л.: «Химия», 1975. – 230 с.

УДК 615.37.012:576.852.24.8.095.192

М.В. Гаврилин, Г.В. Сеньчукова, С.П. Сенченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

## Выбор оптимальной методики количественного определения белков и пептидов в гидролизатах молочнокислых бактерий

В последнее время в современной медицинской практике широкое распространение получили лекарственные препараты (ЛП) на основе микробных лизатов. Это связано, прежде всего, с выраженным иммуномодулирующим эффектом, которым они обладают. В связи с этим данные ЛП в современной классификации были выделены в отдельную группу: «Иммуномодуляторы микробного происхождения».

Клинический эффект данных ЛП реализуется через воздействие специфических пептидов, которые образуются в ходе лизиса микроорганизмов, на врожденную иммунную систему.

Для получения микробных лизатов используют различные способы гидролиза, среди которых, по данным литературы [1], оптимальным является ферментативный, так как он обеспечивает наибольший выход биологически активных пептидов.

Одним из этапов анализа таких лизатов является оценка количественного содержания общего белка и пептидов, отражающих как степень гидролиза субстрата, так и содержание иммунокомпетентных пептидов.

В связи с этим, целью настоящего исследования является выбор методики количественного определения суммы пептидов в микробных гидролизатах, полученных ферментативным способом.

Гидролиз бактериальной массы проводили с помощью панкреатина, так как он обладает широкой протеолитической активностью [1]. В качестве субстрата использовали бактериальную массу молочнокислых бактерий штамма *Lactobacillus acidophilus* B 2505.

При гидролизе постоянными условиями были pH (7,5-8) и температура опыта (50-55°C) – условия оптимума действия фермента. Переменным условием было время (от 1 до 5 часов). В ходе эксперимента были получены 5 различных гидролизатов при одинаковых соотношениях бактериальной массы, воды и фермента, а также процедурах очистки гидролизатов.

В [3] описан ряд методик количественного определения белков и пептидов, из которых были выбраны три: определение белка с биуретовым реактивом (методика № 1); определение белка с реактивом Бенедикта (методика № 2); определение белка по методу Флореса (методика № 3).

С целью выбора методики, позволяющей достоверно оценивать качество гидролизатов, на примере стандартного образца бычьего сывороточного альбумина (BSA) проведена их валидационная оценка по следующим показателям: линейность, прецизионность и точность. Порядок исследований соответствовал указаниям международной конференции по гармонизации (ICH) [2].

В ходе определения линейности было установлено, что график зависимости оптической плотности от концентрации для каждой из методик имеет линейный характер в следующих диапазонах: методика № 1 – 1-10 мг/мл, методика № 2 – 0,05-1,0 мг/мл и методика № 3 – 0,1-0,8 мг/мл BSA в исходном растворе.

Следующим этапом исследований было установление прецизионности на уровне сходимости величины стандартного отклонения результатов 6 параллельных определений. В результате во всех трёх методиках данная величина не превышала 1%, что соответствует требованиям ICH [2].

Заключительным этапом валидационной оценки выбранных методик было установление точности полученных определений. Для этого готовили 9 модельных растворов на 3 уровнях концентраций и подвергали их анализу по выбранным методикам. В качестве критерия точности использовали открываемость, вычисляемую по формуле:

$$R = \frac{\text{найденно аналита}}{\text{взято аналита}} \times 100\%$$

Полученные результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Граничные значения открываемости для тестируемых методик**

Методика	№ 1	№ 2	№ 3
Граничные значения открываемости, %	101,3-115,3	98,23-101,72	105,2-109,1

По [2] для анализа субстанций с содержанием действующего вещества не менее 98% может применяться методика, обеспечивающая значения открываемости в пределах 98-102%.

Как следует из представленных результатов, только методика № 2 обеспечивает необходимую точность полученных результатов, что предполагает её использование в качестве оптимальной для определения общего белка и пептидов.

Далее по данной методике было определено количественное содержание общего белка и пептидов в полученных гидролизатах. Содержание пептидов определяли после осаждения белков раствором кислоты трихлоруксусной (200 г/л). Количество белка определяли по разнице между значениями общего содержания белка и пептидов и значением содержания пептидов. Результаты представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Количественное содержание белка и пептидов в гидролизатах, полученных ферментативным способом, %**

Время гидролиза, час	1	2	3	4	5
Белок и пептиды	2,37	2,51	2,68	2,40	2,15
Пептиды	1,75	2,05	2,33	2,11	1,95
Белок	0,62	0,46	0,35	0,29	0,20

Из представленных результатов следует, что с течением времени содержание белка постепенно снижается. Содержание же пептидов сначала увеличивается, а затем снижается, что можно объяснить увеличением высвобождения аминокислот.

Ещё одной важной характеристикой, определяющей качество гидролизатов, является степень их протеолиза. В качестве пептидных препаратов для перорального применения могут использоваться гидролизаты, у которых содержание пептидов по отношению к количеству общего белка составляет более 50% [1]. Результаты расчёта данного показателя для анализируемых образцов представлены в табл. 3.

**Таблица 3 – Характеристика степени протеолиза бактериальной массы**

Время гидролиза, час	1	2	3	4	5
Степень протеолиза, %	74	82	87	88	90

Представленные результаты свидетельствуют о том, что данному требованию удовлетворяют все гидролизаты.

Таким образом, выбрана методика количественного определения белков и пептидов, позволяющая, согласно [2], достоверно оценивать содержание определяемых компонентов. С использованием данной методики установлено, что из числа проанализированных продуктов в наибольшей степени требованиям к пептидным препаратам для перорального применения (с учётом абсолютных значений содержания пептидов), отвечает гидролизат 3. Несмотря на высокий коэффициент протеолиза, остальные гидролизаты не могут быть признаны удовлетворительными из-за сравнительно низкого содержания пептидов.

#### **Библиографический список**

1. Телишевская, Л.Я. Белковые гидролизаты. Получение, состав, применение / Л.Я. Телишевская. – М.: Аграрная наука, 2000. – 295 с.
2. Validation of analytical procedures: methodology Q2B / International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. – Geneva: ICH Secretariat, 1996. – 8 p.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 537.363:543.55.062:615

**М.В. Гаврилин, Г.В. Сеньчукова, С.П. Сенченко**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Использование капиллярного электрофореза для количественного определения глюкозаминилмурамилдипептида в микробных лизатах**

Среди иммуноотропных лекарственных препаратов (ЛП) в последние десятилетия стремительно развивается подгруппа – иммуномодуляторы микробного происхождения (ИМП). Это связано, прежде всего, с высокой

эффективностью и практически полной безвредностью подобных ЛП. Их иммуностимулирующий эффект ассоциирован с гликопептидами мурамилдипептидного ряда, входящими в состав пептидогликана клеточной стенки всех бактерий [1].

ИМП применяются как в виде самих лизатов микроорганизмов (бронхомунал, имудон, ИРС-19, постери-зан), так и в виде минимальных биологически активных фрагментов (ликопид, ромуртид). Из всего ряда подобных ЛП российскими производителями представлен только ликопид.

В этой связи, актуальным представляется разработка препарата на основе лизата бактерий, который расширил бы отечественный ряд подобных ЛП и являлся бы конкурентоспособным аналогом зарубежным препаратам. При разработке подобного ЛП необходимо контролировать количественное содержание гликопептидов, образующихся в ходе лизиса бактериальной стенки.

В связи с этим, целью данного исследования являлась разработка методики количественного определения иммунокомпетентных пептидов в микробных лизатах.

Гидролиз бактериальной массы проводили ферментативным способом с помощью панкреатина, так как он обладает широкой протеолитической активностью [1]. В качестве субстрата использовали бактериальную массу молочнокислых бактерий штамма *Lactobacillus acidophilus* B 2505. При гидролизе постоянными условиями были pH (7,5–8,0) и температура опыта (50–55°C) – условия оптимума действия фермента. Переменным условием было время (от 1 до 5 часов). В ходе эксперимента были получены 5 различных гидролизатов при одинаковых соотношениях бактериальной массы, воды и фермента, а также процедурах очистки гидролизатов.

В качестве стандарта при разработке методики использовали глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), который выпускается в нашей стране под торговым названием ликопид. Для количественного определения подобных веществ в мировой практике используются хроматографические и электрофоретические методы. Например, для анализа ГМДП в таблетках используется ВЭЖХ. Однако данный метод не даёт возможности количественно определить его в гидролизатах. Это связано с тем, что ВЭЖХ имеет сравнительно низкую эффективность, которая не позволяет разделить ГМДП с другими веществами, образующимися в ходе гидролиза (другие пептиды, аминокислоты). Поэтому для анализа этих веществ использовали метод капиллярного электрофореза (КЭ), имеющего по сравнению с ВЭЖХ гораздо более высокую эффективность.

За основу была взята методика М 04-38-2004 «Методика выполнения измерений массовой доли аминокислот в пробах комбикормов и сырья для их производства методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель»». По данной методике аминокислоты определяют после модифицирования с помощью фенилизотиоцианата (ФИТЦ) в форме фенилизотиокарбамильных производных (ФТК-производных). Для анализа использовали капилляр с рабочей длиной 65 см и диаметром 50 мкм, разделение вели в фосфатном и боратном электролите, регистрация электрофореграммы при длине волны 254 нм.

Первым этапом исследования был выбор оптимального по составу электролита. Для этого использовали буферные растворы различного состава: фосфатный с pH=7,7 и боратный с pH=9,18. Анализ ФТК-производного ГМДП вели в модельной смеси с ФТК-производными 15 аминокислот, которые, наиболее вероятно, входят в состав гидролизатов. В ходе анализа было установлено, что только боратный буферный раствор позволяет разделить ФТК-производное ГМДП от соответствующих производных аминокислот в модельной смеси.

Следующим этапом работы стало определение данного вещества в гидролизатах. Однако при анализе гидролизатов было установлено, что пик ГМДП не является однородным. В связи с этим, для увеличения коэффициента разделения, концентрацию электролита ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) повышали от 10 до 50 мг/мл. Результаты представлены на рис. 1-3.

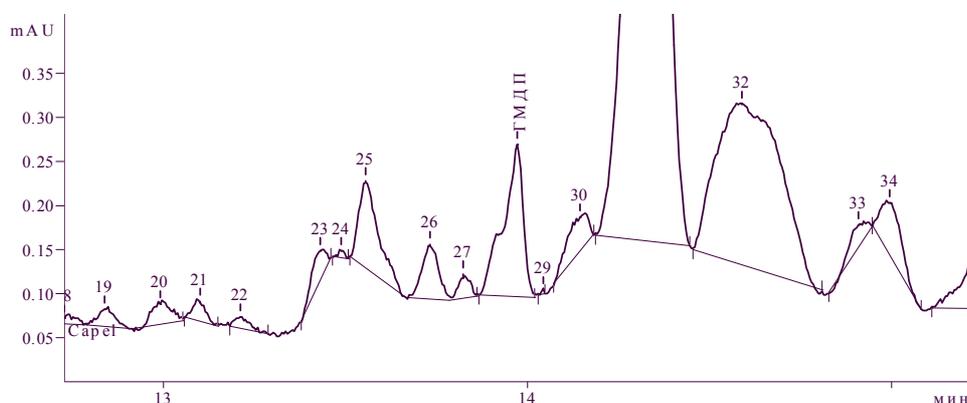
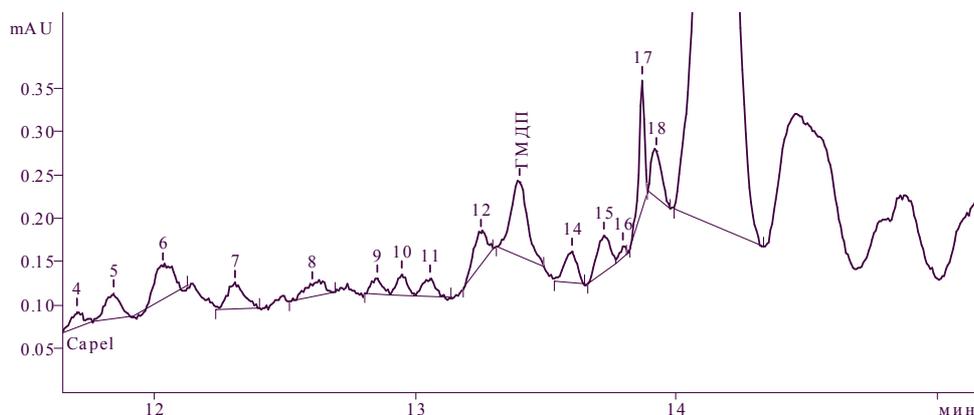
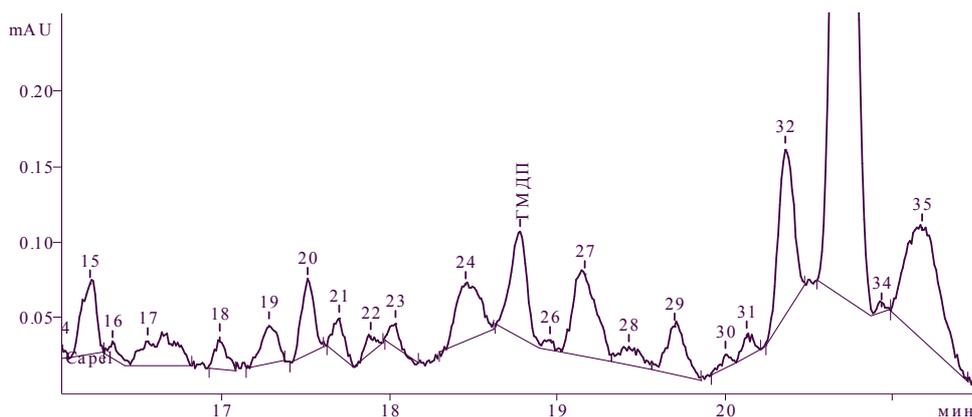


Рисунок 1 – Электрофореграмма гидролизата, полученная в боратном буфере с концентрацией 10 мг/мл



**Рисунок 2 – Электрофореграмма гидролизата, полученная в боратном буфере с концентрацией 25 мг/мл**



**Рисунок 3 – Электрофореграмма гидролизата, полученная в боратном буфере с концентрацией 50 мг/мл**

Из полученных электрофореграмм видно, что 5%-ная концентрация боратного буферного раствора является наиболее оптимальной. Дальнейшее увеличение концентрации не приводило к улучшению разделения.

По данной методике были проанализированы полученные гидролизаты. Результаты исследования представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Количественное содержание ГМДП в гидролизатах, полученных ферментативным способом, %**

Время гидролиза, час	1	2	3	4	5
ГМДП	0,015	0,058	0,186	0,037	0,027

Таким образом, разработана методика количественного определения ГМДП в микробных гидролизатах. С использованием данной методики установлено, что из числа проанализированных гидролизатов наибольшее количество ГМДП накапливается через 3 часа гидролиза.

#### **Библиографический список**

1. Иммуномодулятор ликолипид в комплексном лечении заболеваний: Сборник научных статей. – М., 2004. – Ч. I. – 112 с.
2. Телишевская, Л.Я. Белковые гидролизаты. Получение, состав, применение / Л.Я. Телишевская. – М.: Аграрная наука, 2000. – 295 с.

УДК 543.545:615.2.3

А.И. Гремяков, А.В. Шпак, О.А. Шпигун

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Научно-производственная фирма аналитического приборостроения «Люмэкс», г. Санкт-Петербург

### Определение дексаметазона в таблетках методом капиллярного электрофореза

В настоящее время метод капиллярного электрофореза (КЭ) находит всё более широкое применение для контроля качества фармацевтических препаратов. По сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) метод КЭ имеет ряд преимуществ, таких, как более высокая эффективность разделения, меньшая стоимость и малое время анализа. В настоящее время разработано большое число методов контроля качества фармацевтических препаратов с использованием КЭ. Часть из них уже вошла в состав Фармакопей США, ЕС и Японии [1,2].

Кортикостероиды (КС), стероидные гормоны, вырабатываемые корой надпочечников, и их полусинтетические производные применяются в медицине в качестве средств заместительной терапии при гормональной недостаточности, а также для симптоматического и патогенетического лечения. Препараты КС выпускаются в различных формах: таблетки, инъекционные формы, гели, мази, аэрозоли и т.п. Как правило, содержание активного компонента в препарате невысоко, например, для таблетированных препаратов КС оно составляет единицы и десятки мг на таблетку. Многие препараты КС, в том числе дексаметазон в виде таблетированной формы, внесены в *Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств*.

Для определения содержания КС в фармацевтических препаратах обычно используются методы фотометрии и ВЭЖХ. В связи с низким содержанием активного компонента и наличием инертной матрицы в препарате предлагаемые методы обычно включают стадию экстракции и концентрирования. Разнообразие синтетических КС, их структурная близость и разработка новых препаратов с особой остротой ставят задачу надёжного высокоселективного определения данных соединений.

Цель данной работы состояла в разработке способа контроля качества таблетированных препаратов КС с использованием метода капиллярного электрофореза в варианте мицеллярной электрокинетической хроматографии.

Эксперименты по КЭ были выполнены на системе капиллярного электрофореза *Капель-105* («Люмэкс», Россия, Санкт-Петербург). В работе использовались кварцевые капилляры с внешним полиимидным покрытием (внутренний диаметр капилляров 50 и 75 мкм, общая длина – 70 см, эффективная длина – 60 см). Фотометрическое детектирование проводили на длине волны 254 нм.

Эксперименты по ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием были выполнены на жидкостном хроматографе *LCMS-2010 A* («Shimadzu», Япония, Токио), оснащённым спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детекторами. Квадрупольный масс-анализатор с двумя источниками ионизации: ESI (электроспрей) и APCI (химическая ионизация при атмосферном давлении). Для хроматографического разделения использовалась заполненная обращённофазовым сорбентом Kromasil C<sub>18</sub> зернением 5 мкм, размер колонки 2,1×100 мм («Люмэкс», Россия, Санкт-Петербург).

Препарат дексаметазона, использованный в работе, был приобретён в розничной аптечной сети.

К разрабатываемому способу анализа препарата методом КЭ предъявлялись следующие требования:

1. простота, малое время анализа (менее 30 мин.) и исключение стадии концентрирования активного компонента,
2. высокая селективность определения КС для достоверного подтверждения подлинности препарата,
3. высокая чувствительность метода, позволяющая определить малые (менее 0,5%) содержания специфических примесей.

На первом этапе работы проводилась оценка возможности использования традиционного варианта мицеллярной электрокинетической хроматографии для анализа водных экстрактов таблетированных препаратов КС. Полученные результаты показали недостаточную чувствительность метода при использовании гидродинамического варианта ввода пробы. Дальнейшая работа состояла в сравнении и сопоставлении различных методов *on-line* концентрирования, то есть концентрирования компонентов непосредственно внутри разделяющей системы, и выборе наиболее оптимального из них (табл. 1). Проведённое сравнение методов стэкинга с обращённым движением мицелл (СОМ) [3] и свипинга [4] показало, что при использовании метода СОМ достигаются лучшие параметры концентрирования и чувствительность.

В качестве параметров концентрирования были использованы значения  $SE_n$  и  $SE_a$ , равные соответственно отношению высот и площадей пиков компонентов на электрофореграммах, полученных с использованием *on-line* концентрирования и без него (табл. 2).

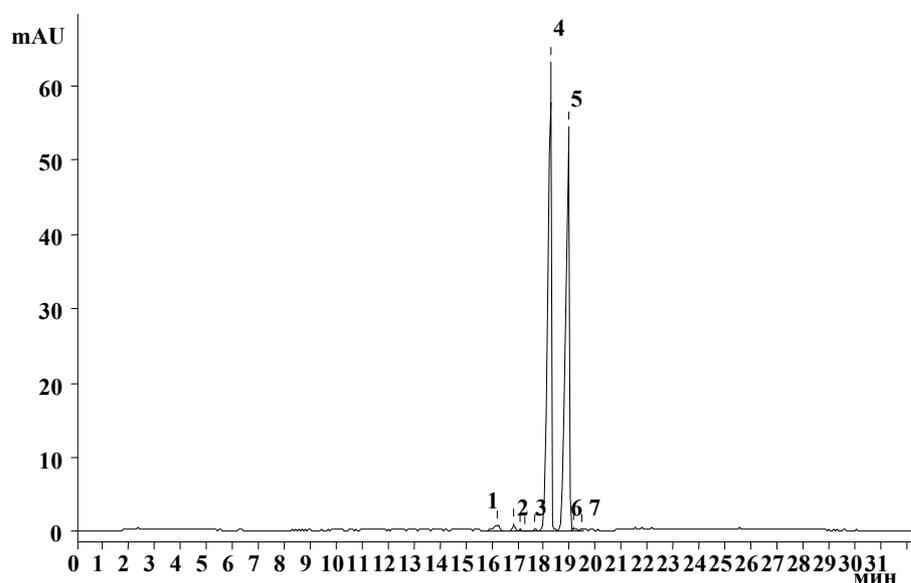
**Таблица 1 – Условия определения кортикостероидов различными методами**

	<b>Без концентрирования</b>	<b>Свипинг</b>	<b>СОМ</b>
Напряжение, кВ	+22	-25	-25
Внутренний диаметр капилляра, мкм	50, 75	50	50
Ввод водной зоны, мбар*с	нет	нет	6000
Ввод пробы, мбар*с	600	3000	12000
Матрица пробы	вода	30 мМ Н <sub>3</sub> РО <sub>4</sub> , 5 мМ β-циклодекстрин	10 мМ ДДС, 4 мМ Н <sub>3</sub> РО <sub>4</sub>
Состав разделяющего буферного электролита	50 мМ борат, 25 мМ ДДС при использовании 75 мкм капилляра, 12,5 мМ ДДС 25 мМ борат при использовании 50 мкм капилляра	50 мМ Н <sub>3</sub> РО <sub>4</sub> , 20 мМ ДДС, 4М мочевины	50 мМ ДДС, 50 мМ Н <sub>3</sub> РО <sub>4</sub> , 20% метанол

**Таблица 2 – Сравнение эффективности методов on-line концентрирования для дексаметазона**

	<b>Н, мАУ</b>	<b>Площадь, мАУ*с</b>	<b>SE<sub>h</sub></b>	<b>SE<sub>a</sub></b>	<b>Предел обнаружения, % (а/а), мкг/мл</b>
Без концентрирования, 600 мбар*с	2,3	68	—	—	5 (2,5 мкг/мл)
Свипинг	12,5	216	5,4	3,2	1 (0,5 мкг/мл)
СОМ	54,2	580	24,0	8,5	0,3 (0,15 мкг/мл)

Анализ смесей стандартов дексаметазона и метилпреднизолонa различных концентраций показал высокую эффективность и селективность разделения с использованием метода СОМ. Наблюдалось полное разделение пиков основных компонентов и примесей (рис. 1). В данных условиях было получено R<sub>s</sub> более 1,5.



**Рисунок 1 – Электрофореграмма смеси стандартов дексаметазона и метилпреднизолонa (каждого соединения по 50 мкг/мл). Концентрирование компонентов методом СОМ. Идентификация: 4 – метилпреднизолон, 5 – дексаметазон, 1-3, 6, 7 – примеси**

Предложенный способ был апробирован при анализе таблетированного препарата дексаметазона с использованием метода СОМ. Для оценки правильности предлагаемого способа анализа был проведен анализ препарата независимым методом – ВЭЖХ со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектором. Со-

поставление результатов анализа таблетированного препарата дексаметазона, полученных с использованием предложенного способа МЭЖХ и ВЭЖХ (табл. 3), не выявило значимых различий, что свидетельствует о правильности предлагаемого способа анализа.

Таблица 3 – Результаты анализа препаратов дексаметазона методами МЭЖХ и ВЭЖХ

Заявленное содержание, мг/табл.	Найденное содержание	
	МЭЖХ	ВЭЖХ-МС
0,5	0,53±0,01 (n=2)	0,49±0,04 (n=3)

Результаты, полученные в данной работе, показали применимость предложенного способа метода мицеллярной электрокинетической хроматографии с on-line концентрированием для контроля качества таблетированного препарата КС. Предлагаемый способ анализа КС удовлетворяет всем поставленным при разработке требованиям и требованиям, предъявляемым в фармацевтическом анализе: малое время анализа, простота, высокая селективность и чувствительность (0,3% масс.). Предложенный способ может быть использован при разработке официальных методик контроля качества фармацевтических препаратов данной группы.

#### Библиографический список

1. Fabre H., Altria K.D. *Validating CE Methods for Pharmaceutical Analysis / LC GC Europe*, 2001 (May).
2. *United States Pharmacopoeia 27<sup>th</sup> Edition. The United States Pharmacopoeial Convention*, 2004.
3. Quirino J.P., Terabe. S. *On-line concentration of neutral analytes for micellar electrokinetic chromatography. VI. Stacking using reversed migrating micelles and a water plug. // Journ. Chrom. A.* - 1998. - V. 714. - P. 29-38.
4. Бессонова, Е.А. *Хроматографическое и электрофоретическое определение стероидов и биогенных аминов в биологических объектах: Дис. ... канд. хим. наук / Е.А. Бессонова. – СПб., 2004. - 201 с.*

УДК 543.544.5.068.7

А.М. Григорьев, О.Б. Рудаков, В.М. Староверов

ОАО Государственный НИИ технологий медицинской промышленности, г. Белгород  
Воронежский архитектурно-строительный университет, г. Воронеж

#### Нормально-фазная ВЭЖХ гликозидов: ланатозиды и рутин

Ланатозиды (дигиланиды) – гликозиды, выделяемые в основном, из наперстянок (*Digitalis L.*, семейство *Scrophulariaceae*) используются в качестве препаратов кардиотонического действия. Основными компонентами выделяемой смеси являются ланатозиды А (LA, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=H), В (LB, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=H), С (LC, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OH), причём R<sub>1</sub> – сахарный остаток (О-β-D-глюкопиранозил-(1→4)-О-3-О-ацетил-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил), рис. 1а.

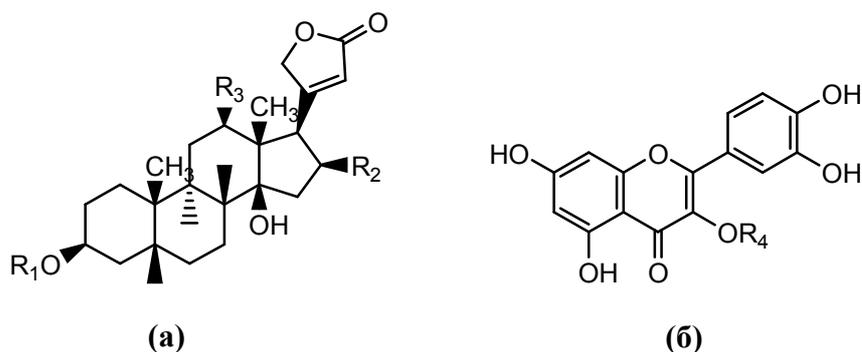


Рисунок 1 – Общие формулы ланатозидов А, В, С (а) и рутина (б)

Ланатозид С является действующим веществом лекарственных препаратов: «Ланатозид ОЗ», «Ланатозид Ц» и «Целанид».

Гликозиды – весьма распространённый класс природных соединений; и наличие в их структурах одновременно липофильных фрагментов (агликон) и гидрофильных (сахарный остаток) делает их не слишком удачными объектами для ВЭЖХ.

Размер этих структур и малые различия между ними (LB и LC изомеры по положению гидроксигруппы) заставляют использовать для их разделения уникальные свойства немодифицированного силикагеля. Наличие сахарного остатка предполагает использование «нетрадиционных» [1] подвижных фаз (ПФ). Простейший и вполне пригодный вариант – этанол-диэтиловый эфир (ДЭЭ)-гексан (1:2:1) вполне пригоден для аналитических целей при УФ детектировании (220 нм). Однако низкая растворимость ланатозидов в компонентах данной ПФ (менее 1% в этаноле) может создать известные неудобства. Это обстоятельство, а также поиск системы, пригодной для препаративного разделения приводит к необходимости использования в качестве компонентов ПФ сильных растворителей. Во всех измерениях применяли колонку *Zorbax Sil* (4×250 мм), скорость потока элюента всегда 1 мл/мин.

Диметилформамид (ДМФА) в смеси с ДЭЭ позволяет варьировать времени удерживания в широком диапазоне, но не даёт возможности разделить «проблемную» пару – ланатозиды В и С. Как и следовало ожидать, удерживание LB и LC, имеющих по 2 гидроксигруппы в агликоновом фрагменте выше, нежели LA. Предполагая возможный механизм удерживания в данной системе, отметим, что сольватация молекул рассматриваемых соединений возможна с образованием сильных водородных связей между ними и молекулами ДМФА (вероятность образования водородной связи с молекулами ДЭЭ значительно ниже). Для простейшей характеристики системы можно рассмотреть наклоны  $b_i$  линейных зависимостей логарифма фактора емкости  $k'$  от логарифма содержания наиболее полярного компонента ПФ – ДМФА ( $\lg k' = a_i + b_i \cdot \lg C$ ). Для соэлюирующихся в подобных ПФ ланатозидов В и С эта величина (3,50) больше, нежели чем для ланатозидов А (3,22). Это вполне согласуется с тем, что при адсорбции молекул, характерных большей возможностью к образованию водородных связей (LB и LC), высвобождается большее количество сольватированного растворителя.

Разделить ланатозиды В и С позволяют добавки гексана рис. 2а, состав ПФ 29 об.% ДМФА, 29 об.% гексана в ДЭЭ, рефрактометрическое детектирование).

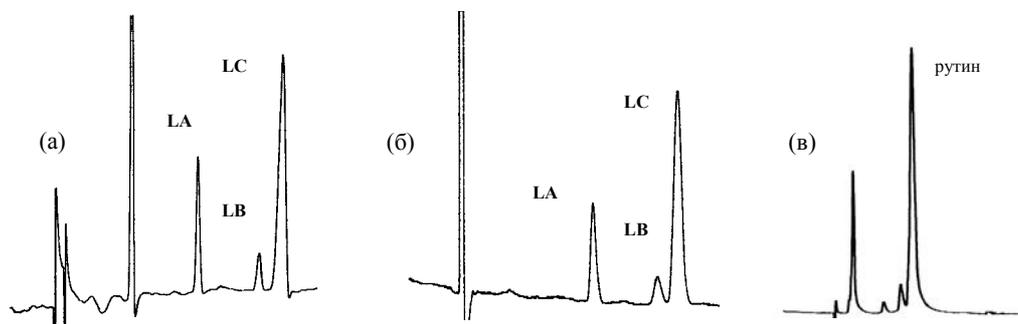


Рисунок 2 – Хроматограммы смесей ланатозидов (а, б) и рутина (в)

Объяснение этому (несколько необычному) аспекту поведения системы следует, по-видимому, искать в оценке вкладов различных механизмов удерживания. ПФ, обогащённая очень полярным ДМФА (и несколько менее полярным ДЭЭ), создаст прочный адсорбционный слой вблизи поверхности сорбента, что может воспрепятствовать доступу ланатозидов к силанольным группам силикагеля (или физически адсорбированной воде на его поверхности). Иными словами, в данном случае реализуется преимущественно распределительный механизм удерживания, характерный малой селективностью к изомерам по положению. Снижение количества ДМФА приведёт к появлению заметного вклада адсорбционного механизма. Другим объяснением может стать снижение количества ДМФА в ПФ, что приведёт к частичной сольватации им гидроксигрупп ланатозидов, а значит, позволит проявиться различиям в их свойствах.

Данная система уже вполне пригодна для работы с концентрированными растворами ланатозидов (с рефрактометрическим детектированием), а также для препаративного разделения. К примеру, введение проб, содержащих до 300 мг/мл неразделённой смеси в ДМФА (объём вводимой пробы 10-15 мкл), приводит к нормальному разделению всех трёх компонентов.

Неудобства, возникающие при использовании ДМФА (например, его высокая температура кипения), привели к подбору другой ПФ. Диоксан – растворитель, обладающий рядом уникальных свойств (в частности, пре-

красно растворяющий смеси ланатозидов) тоже может быть использован в качестве основного компонента ПФ. В этом случае нет необходимости в составлении тройных смесей.

На рис. 3 приведена зависимость логарифма фактора удерживания ланатозидов от логарифма концентрации (об.%) диоксана в гексане.

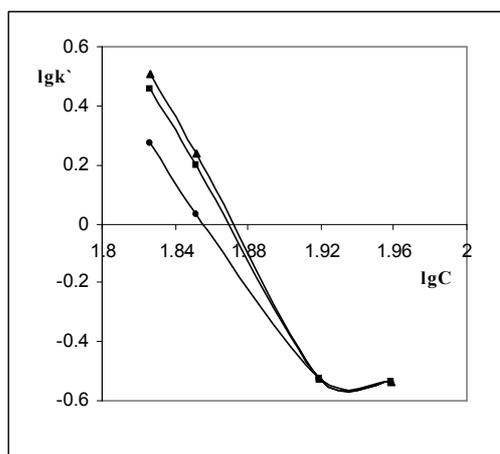


Рисунок 3 – Зависимость логарифма удерживания ланатозидов (● – LA, ■ – LB, ▲ – LC) от логарифма концентрации диоксана в ПФ

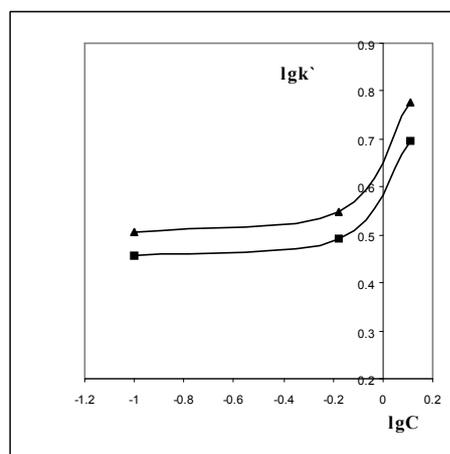


Рисунок 4 – Зависимость логарифма удерживания ланатозидов от логарифма концентрации воды в ПФ. Обозначения соединений те же, что и на рис. 3

Линейность сохраняется вплоть до ~83 об.% диоксана; при дальнейшем повышении его концентрации (по крайней мере, до 91 об.%) удерживание более не меняется. Принимая во внимание предположение о доминировании распределительного механизма, можно сказать, что в этом диапазоне концентраций состав адсорбционного слоя почти неизменен. Можно добавить, что поведение всех трёх ланатозидов в этой системе очень похоже: зависимости фактора удерживания ланатозидов В и С от удерживания LA во всем рассмотренном диапазоне концентраций диоксана (67-91 об.%) линейны (квадрат коэффициента корреляции >0,999). На рис. 2б приведена хроматограмма смеси ланатозидов в условиях, близких к оптимальным (состав ПФ 67 об.% диоксана в гексане, рефрактометрическое детектирование).

Регулятором удерживания и селективности в подобных ПФ могут стать и добавки воды (рис. 4).

Согласованный рост удерживания рассмотренных соединений можно объяснить их вытеснением из объёма ПФ в абсорбционный слой, образованный в основном диоксаном и водой.

Нагрузочная способность данной системы близка к таковой для рассмотренной ранее. Несмотря на то, что растворимость смеси ланатозидов в диоксане несколько ниже (около 10 мг/мл), объём вводимой пробы может быть увеличен до 50 мкл.

Поведение рутина (Рис. 1б, R<sub>4</sub> – сахарный остаток 6-О-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил), относящегося к группе биофлавоноидов [2], рассматривалось нами ранее для варианта ОФ ВЭЖХ [3]. В нормально-фазном варианте оно может проиллюстрировать применение предложенных ПФ и показать их пригодность для подобных соединений. Главное отличие его поведения в условиях НФ ВЭЖХ связано с присутствием достаточно кислых гидроксильных групп в его флавоновом ядре. Это приводит к образованию малоэффективных и сильно затянутых пиков при элюировании рутина и родственных ему соединений нейтральными ПФ. Добавки уксусной кислоты позволяют решить эту проблему (рис. 2в, состав ПФ 68 об.% диоксана и 10 об.% уксусной кислоты в гексане, УФ детектирование при 355 нм).

Поскольку растворимость рутина в спиртах достаточно высока, то нет острой необходимости использовать дорогой диоксан в качестве основного компонента ПФ. В качестве альтернативы можно предложить ПФ на основе 2-пропанола (например, состав ПФ 72 об.% 2-пропанола и 10 об.% уксусной кислоты в гексане). Получаемая хроматограмма подобна приведённой на рис. 2в. Примером безгексановой ПФ может служить состав 4 об.% 2-пропанола и 20 об.% уксусной кислоты в этилацетате, что позволяет получать сходные (рис. 2б) результаты. Все предложенные ПФ вполне пригодны и для элюирования аналогичных соединений класса полифенольных гликозидов.

**Библиографический список**

1. Шатц, В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / Шатц В.Д., Сахартова О.В. - Рига: Зинатне, 1988. – 390 с.
2. Клышев, Л.К. Флавоноиды растений / Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. - Алма-Ата: Наука, 1978. - 220 с.
3. Дейнека, В.И. ВЭЖХ в исследовании флавоноидов. Определение рутина / В.И. Дейнека, А.М. Григорьев, В.М. Староверов // Хим.-фармац. журн. – 2004. - № 9. - С. 31-33.

УДК 615.218.07:576.8.078

**О.В. Гунар****Институт государственного контроля качества лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», г. Москва****Контроль качества некоторых антигистаминных лекарственных средств по показателю «Микробиологическая чистота»**

Всплеск заболеваемости аллергией, достигший в конце XX века масштаба эпидемии, сформировал серьёзную социальную, экономическую и медицинскую проблему. По статистике, аллергическими заболеваниями страдает каждый пятый житель планеты [1]. В последнее время создан целый ряд препаратов с антигистаминным действием. На проблему лечения аллергических заболеваний обращают внимание клиницисты, разработчики новых лекарственных средств (ЛС), производители последних и структуры, гарантирующие их качество. Для выпускающих организаций и контрольных служб, в частности по показателю «Микробиологическая чистота», актуальными являются методики испытания конкретных препаратов с учётом подготовки проб перед анализом, т.е. после определения его антимикробного действия в условиях испытания на микробиологическую чистоту.

В настоящем исследовании были использованы:

1. ЛС под следующими международными непатентованными названиями (МНН): акривастин, дифенин-гидрамин, кальция глюконат, кальция хлорид, клемастин, лоратадин, мебгидромин, фексофенадин, хлоропирамин, цетиризин, эбастин.

2. Тест-микроорганизмы: *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* NCTC 885-653, *Aspergillus niger* ATCC 9642.

3. Питательные среды: среды N1<sup>ГРМ</sup>, N8<sup>ГРМ</sup> – для роста бактерий; среда N2<sup>ГРМ</sup>, жидкая среда Сабуро – для выращивания грибов; среды N3<sup>ГРМ</sup>, N4<sup>ГРМ</sup> – для идентификации энтеробактерий; среда N9<sup>ГРМ</sup> – для идентификации *P. aeruginosa*; среда N10<sup>ГРМ</sup> – для идентификации *S. aureus*, фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном, pH 7,0.

В настоящем исследовании для определения антимикробного действия лекарственных средств готовили разведения препарата 1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200 и т.д., используя фосфатный буферный раствор. При испытании лекарственных форм в виде капсул в буферный раствор добавляли 2,5% твина-80. Суточные бульонные культуры бактерий и *C. albicans* разводили раствором натрия хлорида 0,9% изотоническим не менее, чем 1:1000. Культуру *A. niger* смывали со скошенного агара раствором натрия хлорида 0,9% с 0,05% твина-80. Определяли количество конидий в 1 мл смыва, используя камеру Горяева, и разводили до концентрации 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> КОЕ/мл (колониеобразующих единиц/мл). Испытание проводили методом определения антимикробного действия в условиях испытания на микробиологическую чистоту [3]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, показывают, что исследованные ЛС группы антигистаминных препаратов по-разному влияли на фармакопейные штаммы тест-микроорганизмов. Ярко выраженным антимикробным действием обладали субстанции клемастина, дифенингидрамина, хлоропирамина. Причём, нейтрализация антимикробного действия методом разведений не всегда удавалась. В таких случаях для контроля микробиологической чистоты использовали метод мембранной фильтрации с последующей отмывкой фильтров.

Таблетки супрастин и димедрол, изготовленные на основе субстанций хлоропирамина и дифенингидрамина, обоснованно обладали значительно меньшим по сравнению с субстанциями антимикробным действием. Таблетки тавегила из субстанции клемастин не проявляли какого-либо влияния в отношении перечисленных микроорганизмов.

Субстанции и лекарственные формы других изученных антигистаминных лекарственных средств практически не обладали антимикробным действием.

После анализа полученных данных были рассмотрены физико-химические структуры молекул действующих веществ [4]. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 1 – Антимикробное действие исследуемых лекарственных средств

МНН/ основа молекулярной структуры	Разведение ЛС для посева на питательные среды				
	Наименование лекарственного средства	№ 1	№ 2	№ 3	№ 8
1. Акривастин/ кислота пропеновая	1. Акривастин субстанция	1:50	1:10	1:10	1:10
	2. Семпрекс капсулы 8мг	1:10	1:10	1:10	—
2. Дифенингид-рамин/амин	3. Дифенингидрамин субстанция	1:500	1:200	1:100	1:200
	4. Димедрол таблетки	1:50	1:50	1:50	—
3. Кальция глюконат/ кислота глюконовая	5. Кальция глюконат субстанция	1:10	1:10	1:10	1:10
	6. Кальция глюконат таблетки	1:10	1:10	1:10	—
4. Кальция хлорид/кальция хлорид	7. Кальция хлорид субстанция	1:10	1:10	1:10	1:10
	8. Кальция хлорид таблетки	1:10	1:10	1:10	1:10
5. Клемастин/амин	9. Клемастин субстанция	1:10000	1:1000	1:500	1:1000
	10. Тавегил таблетки	1:10	1:10	1:10	—
6. Лоратадин/кислота пиперидинкарбоновая	11. Лоратадин табл. 10 мг	1:10	1:10	1:10	—
7. Мебгидромин/индол	12. Мебгидромин субстанция	1:10	1:10	1:10	1:10
	13. Диазолин таблетки	1:10	1:10	1:10	—
8. Фексофенадин/кислота уксусная	14. Фексофенадин субстанция	1:50	1:10	1:10	1:10
	15. Фексофенадин таблетки 120 мг	1:10	1:10	1:10	—
	16. Фексофенадин таблетки 180 мг	1:10	1:10	1:10	—
9. Хлоропирамин/амин	17. Хлоропирамин субстанция	1:500	1:200	1:100	1:100
	18. Супрастин таблетки 25 мг	1:100	1:20	1:50	—
10. Цетиризин/ кислота уксусная	19. Цетиризин таблетки 10 мг	1:20	1:10	1:10	—
11. Эбастин/бутанон	20. Кестин таблетки п/о 20 мг	1:10	1:10	1:10	—
12. Препараты сложного состава	21. Аллергол Доктор Тайс морская вода спрей назальный	1:10	1:10	1:10	1:10

Таблица 2 – Классификация изученных антигистаминных ЛС по физико-химической структуре молекул действующего вещества

Основа молекулярной структуры	МНН
Соли	Кальция глюконат, кальция хлорид
Производные кислот (пропеновой, пиперидинкарбоновой, уксусной)	Акривастин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин
Производное индола	Мибгидромин
Производное бутанона	Эбастин
Производные аминов	Дифенингидрамин, клемастин, хлоропирамин

Субстанции дифенингидрамин, клемастин, хлоропирамин (производные аминов) обладали ярко выраженными антимикробными свойствами, в то время как антимикробное действие у остальных ЛС не обнаружено.

Таким образом, выявлена связь антимикробного действия ЛС с физико-химической структурой молекул действующих веществ. Более конкретные взаимодействия химических веществ и микроорганизмов, возможно, станут целью дальнейших работ для достижения достоверных и воспроизводимых результатов контроля качества по микробиологическим показателям.

#### Библиографический список

1. Верткин, А.Л. Острые аллергические заболевания: социальные последствия эпидемии / А.Л. Верткин, А.В. Дадыкина, К.К. Турлубеков // Ремедиум. - 2004 (июль-август). - С. 22-28.
2. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - 400 с..
3. Энциклопедия лекарств. - М.: ООО «РЛС-2004», 2004. - С. 1121.

УДК 677.11.021.151

*А.А. Гурусова, Л.П. Мыкоц, Н.Н. Богдасhev*Костромской государственной технологической университет, г. Кострома  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**Выделение и исследование пектина и флавонолов из стеблей льна**

Техническое волокно льна состоит из элементарных волокон, которые представляют собой растительные клетки со сложной, многослойной структурой. Вещество клеточных стенок является композицией из четырёх биополимеров: целлюлозы, лигнина, белков и нецеллюлозных полисахаридов – гемицеллюлоз и пектинов. Содержание нецеллюлозных компонентов достигает в среднем 30%. Так как при выработке из льна текстильных волокон эти компоненты отбрасываются, они могут служить дешевым и доступным источником вспомогательных веществ, в частности пектинов, для фармацевтических препаратов.

Выделение пектина из стебля льна проводилось по усовершенствованной методике, в основе которой лежит описанная в работе [1]. Точная навеска (около 2 г) волокнистого материала в течение 20 минут обрабатывается 100 мл воды очищенной в колбе вместимостью 250 мл с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Раствор фильтруется; остаток в колбе 2-3 раза промывается горячей водой. Часть материала, оставшаяся на фильтре, количественно переносится обратно в колбу 100 миллилитрами 1%-ного раствора цитрата аммония, после чего содержимое колбы вновь нагревается на водяной бане в течение 2 часов. Затем раствор фильтруется в мерную колбу вместимостью 250 мл. Остаток на фильтре промывается 2-3 раза горячей водой. Охлаждённый фильтрат вместе с промывными водами доводится водой до метки.

Для количественного определения пектинов пипеткой отбирают 100 мл полученного раствора, помещают в стакан вместимостью 250 мл, добавляют 10 мл 4%-ного раствора натрия гидроксида и оставляют на 12-16 часов. После этого в стакан добавляют 10 мл 10 М кислоты уксусной и 25 мл 44%-ного кальция хлорида, раствор тщательно перемешивают и выдерживают 1 час. При этом из раствора выпадает белый осадок пектата кальция. Его количественно переносят на фильтр «белая лента» (предварительно доведённый до постоянной массы), ополаскивая стакан 50 мл 0,5%-ного раствора кальция хлорида. Осадок на фильтре 3-4 раза промывают горячей водой, после чего высушивают при 105°C до постоянной массы. Содержание пектиновых веществ в пересчёте на кальциевую соль полигалактуроновой кислоты рассчитывают по формуле

$$П = \frac{g \cdot 250}{100 \cdot M} \times 100\%,$$

где  $P$  – содержание пектата кальция в процентах от массы сухого волокна льна;  $M$  – навеска сухого волокна, г;  $g$  – масса осадка пектата кальция, г; 250 – объём фильтрата после экстракции пектинов, мл; 100 – объём фильтрата, взятый для анализа, мл.

Кроме пектинов, в стебле льна содержатся и низкомолекулярные биологически активные соединения – углеводы, фенольные соединения (ФС), главным образом, флавонолы, и уроновые кислоты. Растворимость этих соединений в большой мере зависит от кислотности среды и температуры. Поэтому характеристики процесса извлечения изучали в зависимости от pH среды. В качестве экстрагентов использовали воду очищенную и водные растворы натрия карбоната (с pH 10,8, 11,2 и 11,5) и кислоты серной (с pH 3,0 и 4,0) при температурах 30, 60 и 95°C [2]. Для изучения кинетики экстракции ФС 1 г измельчённой льносоломы обрабатывали 100 мл экстрагента и отбирали пробы через 5, 10, 30 и 60 минут. Скорость экстракции определяли по накоплению флавонолов в растворе, концентрацию которых оценивали методом дифференциальной УФ спектроскопии при длине волны 400 нм, соответствующей наиболее интенсивному максимуму поглощения в спектре. Максимальная растворимость флавонолов наблюдается при температуре выше 90°C в слабокислой и в слабощелочной среде. По зависимости логарифма константы скорости экстракции от обратной температуры («аррениусовская зависимость») была рассчитана энергия активации  $E_a$  экстракции в нейтральной (pH=7), кислой (pH=3) и щелочной (pH=10,8) среде:  $E_{a7} = 16,5$ ,  $E_{a3} = 13,7$  и  $E_{a10,8} = 35,2$  кДж/моль. Эти значения характерны для диффузионных процессов. При температуре выше 60°C в щелочной среде  $E_a$  резко возрастает, что говорит о разрушении водородных связей в полимерной системе и об ионизации флавонолов.

Определяли молекулярную массу выделенного пектина вискозиметрическим методом (капиллярный вискозиметр Оствальда). Готовили 1% исходный раствор пектина на 0,1 М растворе натрия гидроксида. Получив серию водных разведений вдвое (0,125-1%), определили приведённую вязкость. Графически, по зависимости  $\eta_{\text{прив.}} = f(C)$  находили величину характеристической вязкости. Показано, что растворы пектина подчиняются уравнению Марка-Куна-Хаувинка:  $[\eta] = KM^\alpha$ , где  $K$ ,  $\alpha$  – константы, зависящие от структуры полимера ( $K=1,1 \times 10^{-5}$ ,  $\alpha=1,2$ ). [3] Величина рассчитанной средней молярной массы находится в пределах от 5920 до 6140, что близко к пектинам, выделяемым из плодов растений и может служить параметром, характеризующим студнеобразование, комплексообразование.

## Библиографический список

1. Фридлянд, Г.И. Справочник по химической технологии обработки льняных материалов / Г.И. Фридлянд. – М.: Легкая индустрия, 1973. – 406 с.
2. Блажей, А. Фенольные соединения растительного происхождения / Блажей А., Шутый Л. – М.: Мир, 1977. – 280 с.
3. Донченко, Л.В. Свойства пектиновых веществ / Л.В. Донченко. – Киев: Знание, 1982. – 34 с.

УДК 615.326.07:543.42.064

Х.Н. Гюльбякова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

## Определение содержания посторонних примесей в бишофите энтеральном

При установлении норм качества лекарственных веществ, как правило, необходимо определять наличие или отсутствие посторонних примесей. Согласно НД и литературным данным, в бишофите могут присутствовать такие примеси, как кальций, натрий, калий, мышьяк, тяжёлые металлы и др. С целью подтверждения содержания этих примесей в лекарственном препарате был определён его качественный и количественный элементный состав методами спектрального анализа на кварцевом спектрографе ДФС-8, масс-спектрального анализа с индуктивно-связанной плазмой на квадрупольном масс-спектрометре с ICP "Plasma Quard", атомно-эмиссионного анализа с индуктивно-связанной плазмой на атомно-эмиссионном спектрометре IСAP-61 "Thermo Jarrel Ash" и титриметрического анализа (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты определения элементного состава бишофита энтерального

Элемент	Метод анализа	Содержание, %
Натрий	атомно-эмиссионный и спектральный	0,182
Калий	атомно-эмиссионный и спектральный	0,071
Кальций	атомно-эмиссионный и спектральный	0,113
Марганец	масс-спектральный, атомно-эмиссионный	0,0036
Свинец	масс-спектральный и спектральный	≤0,00045
Сера	атомно-эмиссионный	0,0541
Бром	титриметрический	0,20
Мышьяк	спектральный	≤0,0002

Исходя из полученных данных, устанавливали нормы содержания данных элементов в бишофите энтеральном. Для объективного подхода к обоснованию норм содержания примесей использовали образцы бишофита, полученные из различных скважин Волгоградской области в разное время.

Испытания на примеси мышьяка и тяжёлых металлов проводили по общим фармакопейным методикам, позволяющим с помощью эталонов нормировать содержание данных примесей в лекарственном препарате [1]. Полученные данные позволили установить следующие требования: содержание тяжёлых металлов в бишофите энтеральном не должно превышать 0,0005%, а содержание мышьяка – 0,0002%.

В бишофите энтеральном, согласно данным масс-спектрального и атомно-эмиссионного анализа (табл. 1) содержится ≤0,0036% марганца. Для нормирования примеси ионов марганца использовали методику, описанную в ФС на лекарственный препарат магния сульфат, которая позволяет определять ионы марганца с чувствительностью до 0,000055%. Данная методика основана на окислении ионов марганца (2+) до перманганат-иона, в результате чего раствор приобретает розовое окрашивание. В исследуемых образцах примеси ионов марганца не обнаружено, но так как ранее в бишофите определяли марганец в концентрации 0,0036%, мы решили установить следующее требование: содержание марганца в бишофите энтеральном должно быть не более 0,004%.

Определение количественного содержания примеси сульфат-ионов проводили гравиметрически [2]. Метод основан на образовании в кислой среде практически нерастворимого сульфата бария. Определение проводили при нагревании, образовавшийся осадок сульфата бария отфильтровывали и прокаливали при температуре 800°C до постоянной массы. Содержание сульфат-ионов в лекарственном препарате составляло от 0,208 до 0,380%, поэтому мы установили следующее требование: содержание сульфат-ионов в бишофите энтеральном должно быть не более 0,4%.

Количественное определение бромид-ионов проводили методом аргентометрического титрования по Фаянсу с индикатором эозинатом натрия, который позволяет определять бромид-ионы в присутствии хлоридов [3]. Концентрация бромид-ионов находилась в пределах от 0,160 до 0,198%. Это позволило нам установить следующую норму: содержание бромид-ионов в бишофите энтеральном должно быть не более 0,2%.

Определение содержания ионов кальция в исследуемом препарате проводили методом комплексонометрического титрования, используя в качестве индикатора мурексид, который позволяет проводить определение в

присутствии магния [2]. Поскольку содержание ионов кальция в бишофите энтеральном составило 0,5-0,7%, установили следующее требование: содержание ионов кальция в бишофите энтеральном должно быть не более 0,7%.

Для определения и нормирования содержания ионов натрия и калия в бишофите энтеральном нами был использован метод пламенной фотометрии [1]. Измерения проводили на пламенном фотометре в пламени природного газа – воздуха ( $P_B=0,6$  атм,  $P_I=70$  мм) при длинах волн 770 нм (калий) и 589 нм (натрий).

Содержание ионов калия в исследуемых образцах бишофита находилось в пределах 0,06-0,08%, а ионов натрия – 0,15-0,20%, поэтому были установлены следующие нормы их содержания: ионов калия – не более 0,08%, а ионов натрия – не более 0,2%.

Таким образом, проведённые исследования позволили установить нормы содержания примесей в бишофите энтеральном.

#### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - 336 с.
2. Лурье, Ю.Ю. Практическое руководство по неорганическому анализу. - 3-е изд., стереотип., испр. / Ю.Ю. Лурье. - М.: Химия, 1966. - 348 с.
3. Шарло, Г. Методы аналитической химии. Количественный анализ неорганических соединений / Г. Шарло. - М.: Химия, 1969. - 428 с.

УДК 541.69:543.54

**В.И. Дейнека, Л.А. Дейнека**

Белгородский государственный университет, г. Белгород

### **Оценка достоверности компьютерных методов расчёта $\log P$ – десятичных логарифмов коэффициентов распределения вещества в системе октанол-1 – вода**

Актуальность поиска взаимосвязи между биологической активностью соединений и их строением (*QSAR – Quantitative Structure Activity Relationship*) объясняется необходимостью предсказания свойств веществ как функции их строения для целенаправленного синтеза (или поиска) наиболее эффективных лекарственных средств. В настоящее время одним из важнейших дескрипторов биологической активности соединений считается десятичный логарифм коэффициента распределения вещества в системе октанол-1 – вода,  $\log P$  [1]. Этой характеристике уделяется настолько большое внимание, что рядом известных фирм предложено несколько различных программных продуктов для расчёта  $\log P$  по химическому строению вещества. Основная проблема при выборе предлагаемых программ – практически полное отсутствие возможности проверки получаемых величин вследствие труднопреодолимых проблем экспериментального определения этого параметра даже для уже синтезированных соединений. По этой причине актуальна также проблема достоверности расчётных параметров [1]. Альтернативой расчётным значениям  $\log P$  являются несколько различных алгоритмов определения  $\log P$  хроматографическими методами (в условиях обращённо-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии) [2]. На основе метода относительного анализа удерживания веществ в условиях обращённо-фазовой хроматографии [3] мы предлагаем новый подход, позволяющий не только рассчитывать  $\log P$ , но и представляющий, вероятно, единственную на сегодня экспертную систему для сопоставления величин, определяемых расчётными методами.

По предлагаемому методу исследуется удерживание группы веществ на некоторой стационарной фазе в нескольких изократических режимах с различным содержанием органического модификатора в водно-органических подвижных фазах. Полученный набор логарифмов факторов удерживания позволяет наносить точки на графике относительного удерживания –  $\lg k(i)$  относительно  $\lg k(A)$ , где по оси X откладываются логарифмы факторов удерживания вещества (A), принятого за реперное,  $\lg k(A)$ , а по оси Y – логарифмы факторов удерживания остальных веществ,  $\lg k(i)$ , определённые в тех же условиях. Экспериментально показана и теоретически обоснована линейность линий трендов для каждого из веществ  $i$ . Более того, экспериментально (на примере веществ относительно малой полярности) показано, что к этой же линии тренда принадлежит и точка, построенная по экспериментальным значениям  $\log P$  соответствующих пар веществ при использовании в качестве органического модификатора подвижной фазы метанола (но не ацетонитрила). Некоторые осложнения возникают, если в выбранной паре веществ находятся соединения различной гидрофильности, но для пары достаточно гидрофильных веществ сказанное выше в целом сохраняется.

В таком случае на полученном графике могут быть отложены точки, построенные на основании расчётных значений  $\log P$ , полученных по какой-либо компьютерной модели. Критерием внутренней согласованности этих расчётных параметров может служить близость точек к экспериментальной линии тренда.

В данной работе рассматривается применение метода относительного анализа удерживания на примере двух макролидов: кларитромицина (*clari*) и рокситромицина (*roxi*). Структуры обоих веществ имеют близкое

строение, см. рис. 1, различие – в двух группах  $R_1$  и  $R_2$ . Относительно замены метокси-группы на гидроксо-группу (при переходе от *clari* к *roxi*) сомнений в увеличении гидрофильности молекул нет. Но результат второй замены предсказать из общих соображений трудно.

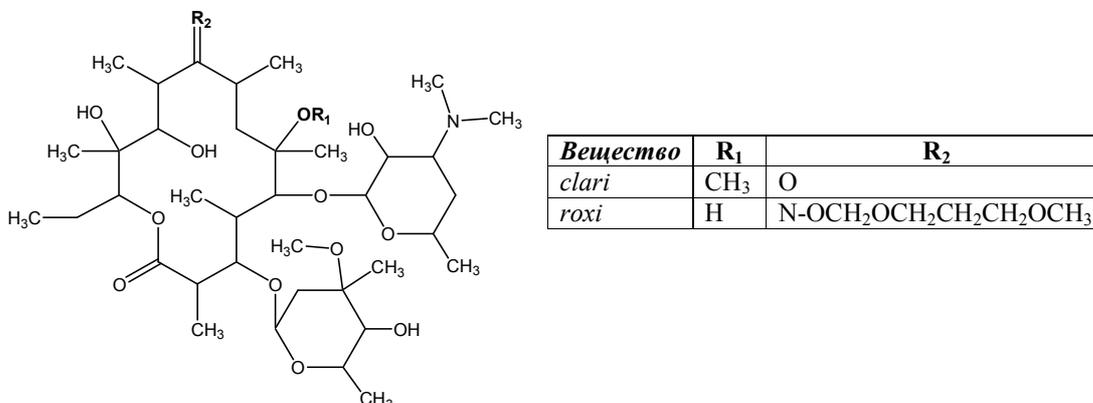


Рисунок 1 – Химическое строение кларитромицина и рокситромицина

По расчётам согласно программному пакету *Camsoft ChemOffice 6.0* рост гидрофобности (в направлении *clari*→*roxi*) при замещении радикалов  $R_2$  должен даже компенсировать снижение липофильности за счёт замены радикала  $R_1$ , см. табл. 1. Увеличение липофильности соединений в этом же направлении получено также по программам IA LogP и mi LogP, тогда как по CLOGP, ALOGP и KOWWIN гидрофобность *roxi* меньше, чем *clari*. (расчёты выполнены интерактивно на сайте [www.vcclab.org](http://www.vcclab.org)).

Таблица 1 – Расчётные значения logP, полученные с использованием некоторых программных продуктов

Программа	Расчётные значения logP	
	<i>clari</i>	<i>roxi</i>
CLOGP	2,37	2,29
ALOGP	3,21	2,94
IA LOGP	3,60	5,81
Mi LOGP	1,81	2,58
KOWWIN	3,18	2,75
ChemOffice 6.0	2,094	2,463

Хроматографическое поведение данной пары макролидов исследовано в работе [4] в условиях обращённо-фазовой хроматографии в подвижных фазах систем метанол – вода и ацетонитрил – вода. График относительного удерживания подтверждает высокую линейность удерживания *roxi* по отношению к *clari* в случае обоих модификаторов подвижной фазы, рис. 2.

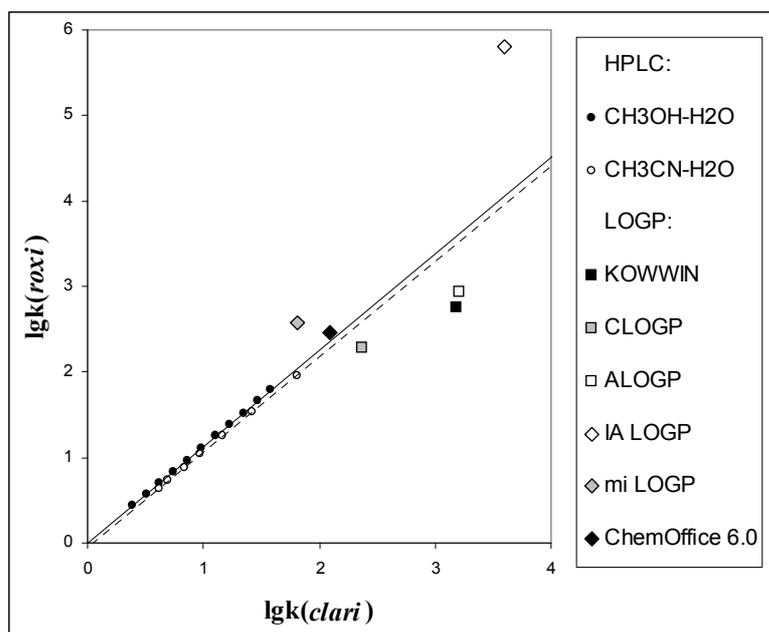


Рисунок 2 – Относительное удерживание рокситромицина относительно кларитромицида в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ в элюентах систем  $\text{CH}_3\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$

Уравнение линии тренда в водно-метанольных подвижных фазах имеет наклон больше единицы:

$$\lg k(\text{roxi}) = -0.0016 + 1.1297 \cdot \lg k(\text{clari}),$$

что соответствует большей липофильности *roxi* по сравнению с *clari*. Лишь точка, полученная по расчётным значениям  $\log P$  по ChemOffice, практически совпадает с найденной линией тренда. В остальных случаях либо заметно переоценена, либо наоборот недооценена липофильность *roxi*. При этом значительно различаются не только абсолютные значения  $\log P$ , но и внутренняя согласованность расчётных величин. Отметим, что линия тренда для подвижных фаз на основе ацетонитрила, смещенная на графике относительного удерживания вследствие влияния  $\pi$ -взаимодействий, отсутствующих в подвижных фазах на основе метанола (пунктирная линия на рис. 2), приводит к меньшим различиям хроматографической липофильности.

Предлагаемый метод позволяет рассчитать липофильность любых веществ, по удерживанию в этих же условиях по крайней мере одного соединения с экспериментально определённым  $\log P$ . Разумеется, в случае обращенно-фазовой хроматографии могут возникать проблемы, связанные с влиянием остаточных силанольных групп и т.д. Но возникает вопрос о целесообразности применения расчётных моделей, результаты которых практически не могут быть экспериментально проверены. В то же время предлагаемый метод прост и относительно не трудоёмок – достаточно определить удерживание веществ в двух различных составах подвижных фаз на границах приемлемого диапазона их изменения, чтобы получить экспериментальные значения. Тогда для интерпретации и компьютерного расчёта параметров хроматографической липофильности можно разрабатывать соответствующие компьютерные программы при сохранении возможности экспериментальной проверки достоверности расчётных параметров. Строго говоря, в предложенном хроматографическом методе желательно получить ещё одну точку – в середине использованных составов подвижных фаз – для контроля за возможными перестройками скелетов соединений, особенно, если возможны, например, таутомерные превращения.

Предложение отказа от использования  $\log P$  в системе октанола-1 – вода в пользу хроматографически определяемых по предложенной методике параметров гидрофобности, которые могут различаться вследствие неучёта некоторых особенных свойств хроматографической системы, особенно при замене метанола на другой органический модификатор, оправдано не только возможностью экспериментальной оценки любых компьютерных моделей. Кажется логичным, что структурированные обращенно-фазовые сорбенты являются более надёжной моделью также структурированных биологических мембран по сравнению с неструктурированной фазой – октанолом-1.

## Библиографический список

1. Eros D., Kövesdi I., Örfi L., et al. Reliability of predictions based on calculated molecular descriptors: a critical review // *Curr. Med. Chem.* - 2002. - V. 9. - №. 20. - P. 1819-1829.
2. Donovan S.F., Pescatore M.C. Method for measuring the logarithm of the octanol-water partition coefficient by using short octadecyl-poly(vinyl alcohol) high-performance liquid chromatography columns // *J. Chromatogr. A.* - 2002. - V. 952. - P. 47-61.
3. Дейнека, В.И. Экспериментальное обоснование метода относительного анализа удерживания в ВЭЖХ / В.И. Дейнека // *Журн. физ. химии.* - 2006. - Т. 80, № 3.
4. Nikitas P., Pappa-Louisi A., Agrafiotou P. Effect of the organic modifier concentration on the retention in reversed-phase liquid chromatography. I. General semi-thermodynamic treatment for adsorption and partition mechanisms // *J. Chromatogr. A.* - 2002. - V. 946. - P. 9-32.

УДК 615.276.014.47.07:543.422.3

А.Э. Дерхо, Д.В. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Спектрофотометрическое определение глюкозамина гидрохлорида и инулина в сухом экстракте корней лопуха при их совместном присутствии**

Современная противоартрозная терапия проводится преимущественно нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с глюкозаминном. Однако известно, что НПВП в большинстве случаев угнетают метаболические процессы в суставах [1], а при длительном применении вызывают побочные эффекты, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта. Эту проблему можно устранить, создавая и внедряя в лечебную практику лекарственные препараты комбинированного состава, включающие в себя глюкозамин и лекарственные средства из растительного сырья.

Мы попытались решить данную проблему путём создания нового противоартрозного препарата, содержащего глюкозамин гидрохлорид и сухой экстракт корней лопуха, который включает поливитаминный комплекс, полисахарид инулин (до 45%) и другие биологически активные вещества.

Целью настоящего исследования явилась разработка спектрофотометрической методики определения глюкозамина гидрохлорида и сухого экстракта корней лопуха в модельной смеси.

Для работы были приготовлены модельные смеси, содержащие точные массы глюкозамина гидрохлорида (0,5 г) и сухого экстракта корней лопуха (0,05 г), а также вспомогательные вещества – сахар (0,2 г), пектин (0,25 г).

Количественное определение глюкозамина гидрохлорида проводили по известной специфической методике фотометрического определения по реакции с ацетилацетоном и п-диметиламинобензальдегидом (метод Эльсона-Моргана), которая имеет высокую чувствительность (ФСП 42-0314-1478-01).

Количественное определение инулина в сухом экстракте корней лопуха проводили по реакции взаимодействия инулина с резорцином в кислой среде методом УФ спектрофотометрии [2]. Под действием кислоты хлороводородной одна молекула инулина расщепляется на 34-35 молекул фруктозы и одну молекулу глюкозы. В данных условиях во взаимодействие с резорцином вступает только фруктоза. Таким образом, существует прямая зависимость между концентрацией инулина и фруктозой, образующейся в результате гидролиза. В ходе эксперимента было установлено, что экстракт корней лопуха содержит около 41% инулина, то есть 0,02 г инулина в 1 грамме модельной смеси. Спектры поглощения продуктов взаимодействия инулина и раствора стандартного образца (СО) фруктозы совпадают и имеют чёткий максимум в области 480 нм.

Для определения линейности данных методик строили градуировочные графики (рис. 1-2).

Для оценки линейной зависимости рассчитывали коэффициенты корреляции ( $r$ ), угловые коэффициенты линейной регрессии ( $b$ ), свободный член линейной зависимости ( $a$ ), координаты центра градуировочного графика ( $\bar{x}$  и  $\bar{y}$ ), а также величину общей дисперсии ( $S_0^2$ ). Полученные данные представлены в табл. 1 [3].

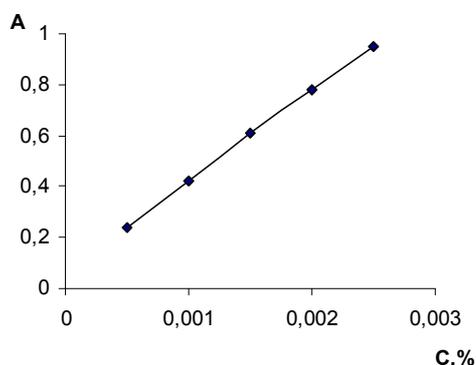


Рисунок 1 – Градуировочный график глюкозамина гидрохлорида

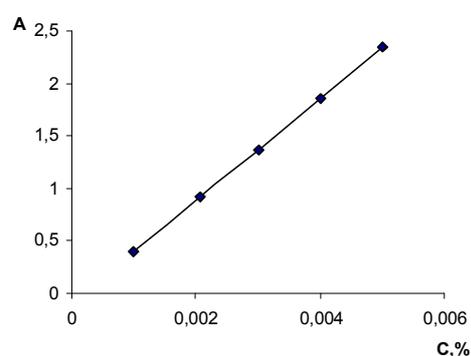


Рисунок 2 – Градуировочный график фруктозы

Таблица 1 – Результаты статистической обработки данных, полученных при изучении линейной зависимости вида  $y=bx+a$  при  $t=3$ 

$\bar{x}$	$\bar{y}$	b	a	r	$S_0^2$
<i>Глюкозамина гидрохлорид (реакция Эльсона-Моргана)</i>					
0,0015	0,6	325,09	0,187	0,997	0,0349789
<i>Фруктоза (реакция с резорцином в кислой среде)</i>					
0,003	1,3793	474,7	-0,0448	0,998	0,0436357

Как следует из таблицы, значение коэффициента корреляции позволяет судить о том, что выбранные методики могут быть использованы для анализа данной прописи.

Предварительно в условиях проведения реакции Эльсона-Моргана с глюкозамина гидрохлоридом и реакции инулина с резорцином в кислой среде исследовали возможность определения глюкозамина гидрохлорида и инулина в экстракте корня лопуха соответственно в смеси с сопутствующими ингредиентами. В ходе проведенных экспериментов было установлено, что входящие в пропись компоненты не мешают как количественному определению глюкозамина гидрохлорида, так и количественному определению инулина в экстракте корней лопуха. Результаты определения представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты фотометрического определения глюкозамина гидрохлорида и инулина

Найдено глюкозамина, г	Метрологические характеристики	Найдено инулина, г	Метрологические характеристики
0,49127	$\bar{X}=0,4870$	0,02073	$\bar{X}=0,0207$
0,47698	$S^2=6,3 \times 10^{-5}$	0,02052	$S^2=2 \times 10^{-8}$
0,49365	$S=0,0079$	0,02087	$S=0,0001$
0,48095	$S_x=0,0032$	0,02080	$S_x=5,77 \times 10^{-5}$
0,46507	$\Delta x=0,0008$	0,02073	$\Delta x=0,0001$
0,48333	$\epsilon_{\%}=1,71$	0,02059	$\epsilon_{\%}=1,75$

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют об удовлетворительной воспроизводимости результатов методики, как при анализе глюкозамина гидрохлорида, так и при анализе инулина в сухом экстракте корней лопуха.

#### Библиографический список

1. Взаимосвязь антиальтеративного и антипролиферативного эффектов индометацина, вольтарена, пироксикама и D-глюкозамина / Л.В. Яковлева, И.А. Зупанец, С.М. Дрогвозов и др. // Фармакология и токсикология. – 1988. – Т. 51, № 3. – С. 70-72.

2. Шматков, Д.А. Использование физико-химических методов для анализа химического состава, оценки качества и стандартизации корней лопуха: Автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / Д.А. Шматков. - М., 2002 – 22 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

УДК 547.466:543.544.943.3.062:519.87

А.Б. Дмитриев, Т.Д. Мезенова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Количественная тонкослойная хроматография аминокислот с применением видеоденситометра

Расширение области применения тонкослойной хроматографии (ТСХ) и переход к её количественному варианту требует модернизации старых и создания новых методик анализа [1]. Количественный вариант ТСХ предъявляет повышенные метрологические требования ко всем стадиям анализа: от нанесения пробы на пластинку и до выбора метода расчёта содержания определяемого компонента. Программное обеспечение «Видеоденситометр Sorbfil» предусматривает количественное определение лишь методом внешнего стандарта, при этом предполагается линейная функциональная зависимость между массой вещества и площадью соответствующего пятна, в то время как эта зависимость может быть различной [2].

Целью работы является установление наиболее подходящей функциональной зависимости измеряемого параметра и содержания вещества в ТСХ на примере разделения двух аминокислот – кислоты аспарагиновой и лейцина, а также сравнение метрологических характеристик двух методов количественного определения – внешнего и внутреннего стандартов.

Разделение аминокислот проводили на пластинах марки «Silufol» и «Сорбфил» с алюминиевой подложкой в системе растворителей бутанол – уксусная кислота – вода (40:10:5) при пробеге фронта растворителя 12 см и 8,5 см соответственно. Для уменьшения влияния краевого эффекта и неоднородности слоя сорбента использовался метод парного нанесения проб [2]. Нанесение проб осуществляли вручную микрошприцем марки МШ-1М вместимостью 1 мкл. Проявление хроматограмм после высушивания при 105°C в течение 5 минут осуществляли нингидриновым реактивом. Ввод изображения в компьютер осуществляли с помощью планшетного сканера с разрешением 300 dpi. Расчёт величин  $R_f$  и площади пятен производили по программе обработки видеоизображений «Sorbfil», дальнейшая обработка полученных исходных данных проводилась по собственным программам, написанным на основе электронных таблиц Excel.

Выбор наилучшего вида функциональной зависимости проводили по минимальному относительному значению суммы квадратов отклонений рассчитанных значений от экспериментальных, а также по максимальному значению коэффициента детерминации [3], используя метод наименьших квадратов. При незначимом значении свободного члена «а» коэффициент «в» в уравнениях пересчитывался для получения уравнения вида  $y=v \cdot x$ . Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Выбор функциональной зависимости для двух типов пластин

Вид зависимости $y=vx+a$		Тип пластинки			
		Silufol		Сорбфил	
y	x	Относительная остаточная сумма квадратов	Коэффициент детерминации ( $r^2$ )	Относительная остаточная сумма квадратов	Коэффициент детерминации ( $r^2$ )
S	m	0,031	0,970	0,048	0,954
$\sqrt{S}$	m	0,050	0,952	0,112	0,899
S	lg m	0,044	0,957	0,009	0,991
$\sqrt{S}$	lg m	0,017	0,983	0,012	0,989
lg S	lg m	0,021	0,979	0,027	0,974

Из данных табл. 1 следует, что наилучшей функциональной зависимостью для практического применения является зависимость квадратного корня из площади пятна S от логарифма массы вещества m ( $\sqrt{S}$ –lg m) для обоих типов пластин. Для пластинок марки «Сорбфил» также хорошей оказалась зависимость S–lg m.

Исходя из этого, предпочтительнее для количественных определений пользоваться этими функциональными зависимостями вместо предусмотренной в программе зависимостью S–m.

Метрологические характеристики градуировочных графиков, полученных методом внешнего и внутреннего стандартов, приведены в табл. 2.

**Таблица 2 – Метрологические характеристики двух методов количественного определения на разных пластинках**

Метод	Тип пластинки				
	Silufol			Сорбфил	
	в±Δв	а±Δа	Коэффициент детерминации (r <sup>2</sup> )	в'±Δв'	Коэффициент детерминации (r <sup>2</sup> )
Внешнего стандарта	(22±2,7)×10 <sup>5</sup>	(11±6)×10 <sup>5</sup>	0,97	(42±5)×10 <sup>5</sup>	0,93
Внутреннего стандарта	1,0±0,14	0	0,82	1,34±0,24	0,95

Оказалось, что, несмотря на несколько больший разброс точек при использовании метода внутреннего стандарта, зависимость относительной площади пика от количества вещества на пластинках “*Silufol*” является прямопропорциональной (величина свободного члена незначима), в то время как метод внешнего стандарта дает лишь линейную зависимость, что не позволяет использовать его в варианте метода добавок. На пластинках «*Сорбфил*» оба метода имели близкие характеристики, так как более узкий фракционный состав сорбента позволял получить более компактные пятна.

#### Библиографический список

1. Коган, Ю.Д. Отечественное оборудование для количественной тонкослойной хроматографии / Ю.Д. Коган, М.А. Гольцберг // *Рос. хим. журн.* - 2003. - Т. 47, № 1. - С. 136-140.
2. Красиков, В.Д. Основы планарной хроматографии / В.Д. Красиков. - СПб.: Химиздат, 2005. - 232 с.
3. Новицкий, П.В. Оценка погрешностей результатов измерений / Новицкий П.В., Зограф И.А. – Л.: Энергоатомиздат, 1991. – 304 с.

УДК 543:615.214:547.466.3+547.745

**В.А. Дубовик, Т.И. Ярыгина, Г.Г. Перевозчикова**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Химические свойства и реакции подлинности новых производных гамма-аминомасляной кислоты

Новые биологически активные соединения гаммоксин (Г), мефебут (М) и пикамилон А (П) относятся к группе производных гамма-аминомасляной кислоты. Г рекомендован как средство, улучшающее процессы обучения и памяти, оказывающее значительное действие при нарушениях деятельности ЦНС [3]. М оказывает позитивное влияние на прирост физической работоспособности в экстремальных условиях, расширяет границы срочной и долговременной адаптаций, способствует увеличению скорости восстановительных процессов. П может назначаться в качестве вазоактивного и ноотропного средства при острых нарушениях и хронической недостаточности мозгового кровообращения, при астенических нарушениях, депрессивных расстройствах.

В связи с рекомендацией к клиническим испытаниям нами проводятся исследования по изучению физико-химических свойств данных соединений и разработке методов их стандартизации.

Целью настоящей работы явилась разработка реакций подлинности Г, М и П в субстанции и в лекарственных формах.

Анализ структуры молекул Г, М и П позволяет сделать предположение об их химических свойствах и, как следствие, вероятных реакциях подлинности.

Г и П характеризуются наличием свободной карбоксильной группы, что обуславливает выраженные кислотные свойства соединений. У М карбоксильная группа этерифицирована метиловым спиртом, т.е. вещество является сложным эфиром. В структуре Г и М содержится первичная алифатическая аминогруппа, по которой соединения образуют соли с кислотой хлороводородной. В виде гидрохлоридов соединения рекомендованы и для практического применения. В П аминогруппа ацилирована остатком никотиновой кислоты, поэтому в структуре препарата имеется амидная группа; Г, М и Ф характеризуются наличием фенильного радикала, П – пиридинового цикла. Обнаружение соответствующих функциональных групп может дать достаточную информацию о подлинности изучаемых соединений.

В качественном анализе веществ нами использованы свойства аминокислот, сложно-эфирной и амидной групп, фенильного радикала, пиридинового цикла, ионного хлора.

Для идентификации аминокислот используют реакции с нингидрином [5]. Данная реакция предложена для доказательств подлинности М, Г и П, которые дают красно-фиолетовое (Г) или сине-фиолетовое окрашивание (М и П). Чувствительность реакции, выраженная в предельном разбавлении, от 1:20000 (П) до 1:50000 (М).

Препараты со свободной карбоксильной группой способны реагировать с меди (II) сульфатом. Г при этом образует внутриклеточное соединение (с участием первичной аминогруппы) голубого цвета, П – медную соль в виде синего кристаллического осадка.

Сложные эфиры и амиды способны подвергаться кислотному или щелочному гидролизу. Кроме того, широкое применение в анализе этих соединений находит реакция образования гидроксамовых кислот. Наиболее легко реагируют с гидроксиламином сложные эфиры, несколько медленнее – амиды [1].

Нами предложена гидроксамовая реакция для идентификации М. Вещество даёт интенсивное красно-коричневое окрашивание (1:5000).

Вещества, в структуру которых входит фенильный радикал, вступают в реакцию электрофильного замещения с формальдегидом в среде кислоты серной концентрированной. Образуется продукт конденсации красного, коричнево-красного цвета [4]. Реакция может быть использована в качественном анализе Г и М. Чувствительность реакции 1:15000.

При кратковременном нагревании алифатических, алициклических, ароматических третичных аминов с раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде появляется красная, фиолетовая или синяя окраски [4]. Реакция избирательна, хотя механизм её не установлен. Предложена для доказательства подлинности П (красно-фиолетовое окрашивание). Предел обнаружения 0,01 мг.

Производные пиридина способны вступать в реакцию с меди (II) сульфатом и аммония роданидом с образованием комплексных соединений, построенных по типу аминатов [2]. Реакция протекает в нейтральных или слабо-кислых растворах. П образует мелкокристаллический серебристо-зелёный осадок.

Г и М представляют собой хлороводородные соли, поэтому для идентификации их предложено проводить характерную реакцию на хлориды с серебра нитратом.

Далее проведённые исследования показали, что реакции подлинности, разработанные для субстанций Г, М и П, возможно использовать и в анализе их лекарственных препаратов – таблеток; вспомогательные вещества таблеток, как установлено, проведению реакций не мешают.

#### Выводы

1. Разработаны методики идентификации Г, М и П на основе реакций обнаружения функциональных групп соединений.

2. Установлено, что предложенные реакции могут быть использованы для подтверждения подлинности веществ в таблетках.

#### Библиографический список

1. Горнячкова, М. Использование реакции образования гидроксамовых кислот и их комплексов с железом (III) в анализе лекарственных веществ / М. Горнячкова, Р. Шпрингер, Б. Копецка // Хим.-фармац. журн. - 1988. - Т. 22, № 3. - С. 362-366.
2. Гринберг, А.А. Введение в химию комплексных соединений / А.А. Гринберг. - Л.: Химия, 1971. - 631 с.
3. Тюренков, И.Н. Фармакологическое исследование вазоактивных свойств аналогов гамма-аминомасляной кислоты: Дис. ... д-ра мед. наук / И.Н. Тюренков. - Казань, 1987. - 461 с.
4. Файгель, Ф. Капельный анализ органических веществ / Ф. Файгель. - М.: Госхимиздат, 1962. - 836 с.
5. Якубке, Х.-Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. - М.: Мир, 1985. - 455 с.

УДК 615.451.16.074

**Ю.А. Елисеева, Т.В. Плетенева, А.В. Сыроешкин**

Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

### Совершенствование методов стандартизации и контроля качества жидких лекарственных фитопрепаратов

В связи с модернизацией медицинской промышленности в соответствии с нормами *GMP – Good Manufacturing Practice* (система международных стандартов по производству лекарственных препаратов), на которые отечественные предприятия перешли в 2005 году, возникла необходимость в разработке более совершенных инструментальных методов оценки качества жидких лекарственных средств. По существующим критериям стандартизации галеновых лекарственных форм контроль таких показателей, как прозрачность, мутность, цветность осуществляется визуальным способом. При этом отсутствуют требования по оценке размера, формы и природы осадка. Возникает потребность обосновать возможность замены существующих субъективных методов стандартизации лекарственных средств современными инструментальными методами.

Для разработки метода оценки гомогенности широко распространённого лекарственного препарата – календулы настойки – был использован метод лазерной дифракции – рассеяние лазерного света под малым углом. В соответствии со стандартом ISO 13320 диапазон измерения метода – от 0,1 до 3000 мкм. Метод основан на том, что угол дифракции (угол рассеяния) обратно пропорционален размеру частиц. Численное и массовое распределение частиц по размерам (размерные спектры) настойки определяли с помощью лазерного малоуглового измерителя дисперсности (particle sizer) *Malvern 3600Ec*. Принцип его работы заключается в следующем. Маломощный гелий-неоновый лазер (используется в качестве интенсивного когерентного источника света с фиксированной длиной волны) излучает монохроматический пучок света ( $\lambda_{\max}=633$  нм), который проходит через

экспериментальную ячейку. С помощью линз Фурье дифракционная картина фокусируется на мультиэлементном фотоэлектрическом детекторе. Детектор непосредственно связан с компьютером, осуществляющим весь комплекс обработки данных, начиная от интегрирования набора дифракционных картин, отражающих мгновенное распределение частиц по размерам. В экспериментальном образце все частицы проходят освещённую зону за счёт непрерывного перемешивания, которое осуществляется с помощью встроенных ультразвуковой и магнитных мешалок.

В качестве исследуемых систем был подобран ряд серий календулы настойки (*Calendula officinalis*), отличающихся по дате изготовления (производитель – *ОАО «Московская фармацевтическая фабрика»*). Согласно фармакопейному описанию календулы настойка представляет собой прозрачную жидкость от жёлтого цвета с буроватым оттенком до бурого цвета с желтоватым оттенком, со специфическим запахом. В качестве фона для снятия массовых размерных спектров частиц дисперсной фазы календулы настойки был использован спирт этиловый 70%. В ходе исследования было обнаружено, что настойки, подобно дисперсным системам, обладают фазовой и, соответственно, оптической неоднородностью. Лучи, направленные на образцы настоек, представляющих собой микрогетерогенные системы, падают на поверхность частиц, отражаются и преломляются под разными углами.

Все образцы настоек были подобраны таким образом, чтобы исследование приходилось на первые две трети срока годности. Наблюдалось изменение дисперсности состава с течением времени хранения (условия хранения были выдержаны согласно описанным в фармакопее: в прохладном, защищённом от света месте). Также изменения были обнаружены в размерном и объёмном спектрах распределения частиц дисперсной фазы для настоек более ранней даты изготовления. Проведённые исследования показали, что каждая настойка имеет свой характерный «портрет», отражающий объёмные и размерные спектры частиц дисперсной фазы [1]. Причём наибольшее количество приходится на частицы с радиусом до 10 мкм и порядка 30 мкм. В процессе хранения наблюдается изменение картины распределения частиц: было выявлено укрупнение мелких частиц, о чём свидетельствует смещение полос спектров в сторону больших размеров. Это позволяет предположить возможное образование новых конгломератов, которые приводят к понижению биологической доступности препарата, а следовательно, к снижению лекарственного эффекта.

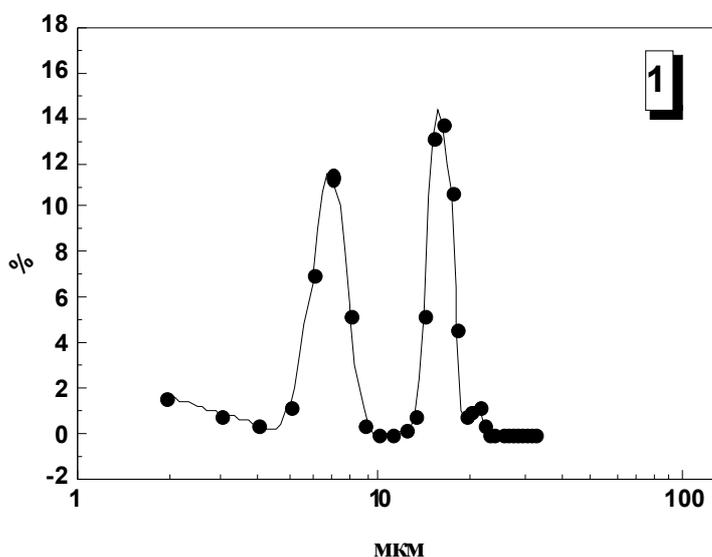


Рисунок 1 – Массовый размерный спектр частиц дисперсной фазы календулы настойки

Данные исследования позволяют рекомендовать внедрение разработанного метода оценки дисперсности гетерогенных лекарственных средств для характеристики показателей прозрачность, мутность и цветность жидких лекарственных форм как для внутреннего, так и для наружного применения.

#### Библиографический список

1. «Тяжелые металлы» и стандартизация настоек / Т.В. Плетенева, Н.И. Потапова, А.В. Скальный и др. // Фармация. – 2004. – № 4. – С. 9-10.

УДК 543(001.8)+54.062+547.56+543.22+615.43:633.88

О.Л. Жукова

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

**Разработка методик качественной и количественной оценки полифенольных соединений в сабельника болотного экстракте сухом**

Одной из важнейших социальных проблем, приносящих страдание многим людям и огромные экономические потери обществу в развитых странах мира, являются заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА). Медико-социальное значение ревматических патологий определяется, в первую очередь, широким распространением хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, остеоартроз, подагра, спондилиты, остеопороз) [5].

В связи с этим поиск и разработка новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения данной группы заболеваний является актуальной задачей современной фармации.

В настоящее время для терапии патологий ОДА применяются глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные и медленно действующие противоревматоидные препараты. Однако их использование зачастую связано с возникновением побочных эффектов у больных. Применение аналогичного действия препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) считается более безопасной терапией, поскольку комплекс биологически активных веществ (БАВ), обуславливающих терапевтическое действие фитопрепаратов, обладает малой токсичностью и лучшей переносимостью. Это особенно важно при длительном лечении и профилактике хронических заболеваний.

Проведённые фармакологические исследования и сведения народной медицины свидетельствуют о том, что перспективным сырьём для создания противовоспалительного средства растительного происхождения является сабельник болотный (*Comarum palustre L.*) [3,4].

Сабельник болотный – многолетний полукустарничек семейства розоцветные *Rosaceae*, произрастающий по топким илистым берегам рек, озёр, болот, стариц с близкими к поверхности или выходящими грунтовыми водами практически на всей территории Российской Федерации [2].

С целью создания лекарственной формы в ВИЛАРе разработан способ и схема получения сухого экстракта из корневищ с корнями сабельника болотного. Предложенная технология обеспечивает максимальный выход БАВ из растительного сырья и при этом удаётся получить конечный продукт со стабильными показателями качества.

Целью нашей работы явилось исследование по разработке методов контроля качества сабельника болотного экстракта сухого.

Объектом изучения явился сухой экстракт, полученный из корневищ с корнями сабельника болотного в лаборатории фитохимии ВИЛАР. В качестве сырья использовали высушенные корневища с корнями сабельника болотного, собранные в Шатурском районе Московской области в сентябре 2004 г.

Для качественной характеристики и количественной оценки сабельника болотного экстракта сухого нами разработаны методики анализа с использованием качественной реакции, хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) и спектрофотометрии.

**Качественная реакция**

На наличие веществ полифенольной природы использована общепринятая цветная реакция с раствором железа хлорида (III).

Методика проведения анализа: в плоскодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 0,5 г сухого экстракта, приливали 10 мл спирта этилового 50% и нагревали при периодическом перемешивании на кипящей водяной бане. Извлечение охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через складчатый бумажный фильтр. В пробирку вместимостью 25 мл помещали 1 мл полученного фильтрата, прибавляли 9 мл спирта этилового 50% и 3 капли раствора железа хлорида (III) [1]. При этом образуется чёрно-зелёное окрашивание, которое свидетельствует о наличии полифенольных веществ.

**Тонкослойная хроматография.**

Методика проведения анализа: в колбу вместимостью 50 мл помещали 0,1 г сухого экстракта, прибавляли 5 мл спирта этилового 50% и нагревали при периодическом перемешивании на кипящей водяной бане. Извлечение охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через складчатый бумажный фильтр.

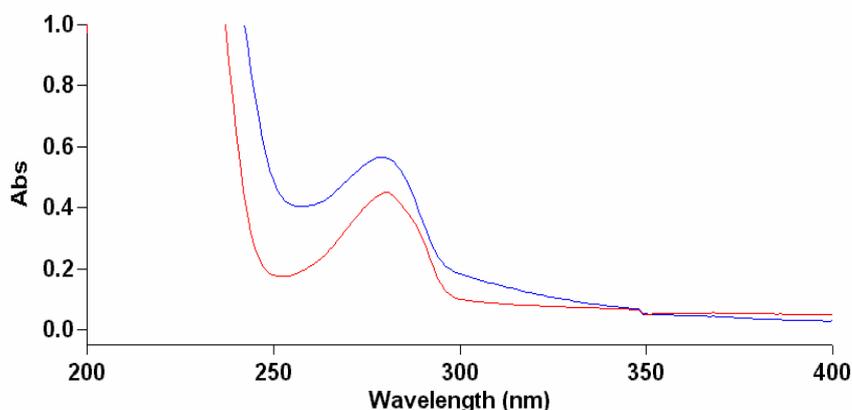
На стартовую линию, отстоящую на 1 см от края хроматографической пластинки "*Sorbfil ПТСХ-ПА*" размером 10×10 см, наносили 10 мкл полученного фильтрата в виде полосы длиной 1 см и 10 мкл 0,004% раствора стандартного образца (+)-катехина в 50% спирте также в виде полосы длиной 1 см. Пластинку помещали в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение 30 мин смесью растворителей хлороформ – спирт метиловый – вода в соотношении 26:14:3, и хроматографировали восходящим способом. Длина пробега составила 8 см. Затем пластинку вынимали из камеры, оставляли на воздухе до удаления запаха рас-

творителей и опрыскивали 1% спиртовым раствором железа хлорида (III). На хроматограмме испытуемого раствора проявлялась зона адсорбции с  $R_f$  около 0,56 серо-зелёного цвета, соответствующая аналогичной зоне адсорбции стандартного образца (+)-катехина. Кроме этого, на хроматограмме обнаруживается не менее двух зон серого цвета с  $R_f$  около 0,23 и 0,09 веществ, предположительно относящихся также к полифенольным соединениям.

#### **Количественное определение**

При разработке методики количественного определения суммы полифенольных соединений в сабельника болотного экстракте сухом нами использован спектрофотометрический метод. Исследование проводили с помощью спектрофотометра *Cary 100 Scan Varian* (США).

При изучении УФ спектра раствора сухого экстракта установлено, что он практически идентичен спектру (+)-катехина и имеет максимум поглощения при  $279 \pm 1$  нм (рис. 1). Таким образом, в качестве аналитической длины волны возможно использование 279 нм и проведение количественного определения суммы полифенольных соединений в пересчёте на (+)-катехин, выделенный ранее из корневищ с корнями сабельника болотного в кристаллическом состоянии.



**Рисунок 1 – УФ спектр поглощения раствора (+)-катехина (1) и сабельника болотного экстракта сухого в спирте этиловом 50% (2)**

Расчёт содержания суммы полифенолов осуществляли с использованием удельного показателя поглощения, значение которого установлено нами экспериментально на стандартном образце (+)-катехина фирмы “Sigma” (кат. № C1251). Для подавления ионизации фенольных гидроксидов и установления определённого значения рН при количественном определении измерение оптической плотности проводили в подкисленном спирте этиловом 50%.

*Приготовление спирта этилового 50% подкисленного.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мл спирта этилового 50%, прибавляют 1 мл 1% раствора кислоты хлороводородной, перемешивают, объём раствора доводят спиртом этиловым 50% до метки, перемешивают.

*Методика проведения анализа.* Около 0,1 г (точная навеска) сухого экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 50% и нагревали на кипящей водяной бане при перемешивании в течение 5-7 мин. Колбу охлаждали до комнатной температуры, доводили объём раствора до метки тем же спиртом, перемешивали (раствор А).

0,5 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 10 мл спирта этилового 50% подкисленного, перемешивали и объём раствора доводили до метки тем же спиртом, перемешивали (раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б измеряли на спектрофотометре при длине волны 279 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 50% подкисленный.

Содержание суммы полифенольных соединений в пересчёте на (+)-катехин (X) в процентах в пересчёте на абсолютно сухое вещество вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \times 25 \times 25 \times 100}{144 \times m \times 0,5 \times (100 - W)},$$

где *A* – оптическая плотность испытуемого раствора; *m* – навеска препарата, г; 144 – удельный показатель поглощения катехина при 279 нм в подкисленном 50% спирте; *W* – потеря в массе при высушивании препарата, %.

Содержание суммы полифенольных соединений в сабельника болотном экстракте сухом должно быть не менее 45%.

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы полифенольных соединений представлены в табл. 1. Относительная погрешность единичного определения с 95% вероятностью составляет ±2,04%.

**Таблица 1 – Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы полифенольных соединений в сабельника болотного экстракте сухом в пересчёте на (+)-катехин**

f	X	S <sup>2</sup>	S	P, %	t(f,P)	ΔX	E, %
9	53,25	2,3914	1,5464	95	2,26	1,084	±2,04

Отсутствие систематической ошибки методики подтверждено в «опытах с добавками» (+)-катехина. Полученные результаты приведены в табл. 2.

**Таблица 2 – Результаты опытов с добавками (+)-катехина**

Найдено суммы полифенольных соединений в сырье, г	Добавлено (+)-катехина, г	Должно быть, г	Найдено, г	Относительная ошибка, %
0,0512	0,0112	0,0624	0,0635	1,73
0,0560	0,0225	0,0785	0,0784	-0,13
0,0507	0,0349	0,0856	0,0846	-1,14

Полученные в результате данные могут быть использованы при разработке нормативной документации на сабельника болотного экстракт сухой наряду с другими показателями, такими как «Потеря в массе при высушивании», «Тяжелые металлы», «Микробиологическая чистота».

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - 336 с.
2. Лукьянов, О.Л. Сабельник болотный (*Comarum palustre L.*) Европейской части России (распространение, ресурсы, рациональное использование, перспективы дальнейшего изучения): Дис. ... канд. биол. наук / О.Л. Лукьянов. - М., 2004.
3. Почему растения лечат / М.Я. Ловкова, А.М. Рабинович, С.М. Пономарева и др. – М.: Наука, 1989. – С. 66-67.
4. Об исследовании влияния БАД «Сабельник-Эвалар» в комплексном лечении воспалительных и обменно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата / Л.Г. Прокопьева, А.К. Виноградов, Л.Г. Калачикова и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VII Междунар. съезда. – Пушкин, 2003. – С. 454-457.
5. Эрдес, Ш.Ф. Проблема ревматических заболеваний в России / Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева // Русский мед. журнал. – 2004. – Т. 12, № 12. – С. 1121–1123.

УДК 615.281:547.834.22:544.77.051.7].07:543.062

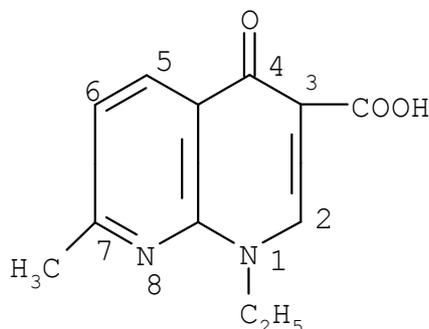
**В.П. Зайцев, И.П. Крат, Л.И. Иванова, Л.П. Мыкоц**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние поверхностно-активных веществ (ПАВ) на растворимость и количественное определение кислоты налидиксовой

Многие лекарственные препараты и лекарственное сырьё содержат вещества кислотного характера в основном органического происхождения. В фарманализе при установлении содержания основного вещества кислотного характера, как правило, используют метод кислотно-основного титрования. Однако многие органические кислоты, входящие в состав лекарственных препаратов, являются нерастворимыми в воде, и их определение проводят в среде органических растворителей. Так, кислота налидиксовая (1-этил-7-метил-1,8 нафтириди-на-3-карбоновая кислота) – гетероциклическая карбоновая кислота – производное нафтиридина, является дей-

ствующим веществом лекарственного препарата «Невиграмон» класса антибактериальных средств, применяемых при лечении урологических заболеваний [1].



**Кислота налидиксовая**

Практическая нерастворимость в воде кислоты налидиксовой серьёзно затрудняет её количественное определение. Ранее нами был предложен метод потенциометрического титрования кислоты налидиксовой в среде хлороформа [2]. Известно, что в водных растворах поверхностно-активных веществ (ПАВ) за счёт явления солюбилизации увеличивается растворимость гидрофобных соединений и становится достаточной для проведения титриметрических определений [3]. Поэтому применение ПАВ в кислотно-основном титровании нерастворимых в воде протолитов позволяет исключить применение органических растворителей.

В связи с этим, цель настоящей работы состояла в разработке условий кислотно-основного титрования кислоты налидиксовой с применением растворов ПАВ.

Оценка солюбилизующей способности и установление критической концентрации мицеллообразования (ККМ) проводилась для ПАВ (анионного – натрия додецилсульфат (ДДСН), катионных – цетилпиридиния хлорид (ЦПХ), тетрабутиламмония иодид (ТБАИ)) и высокомолекулярных соединений ВМС (коллидон-25, колликут-100Р, хостапур САС).

В работе использовали: препараты ПАВ фирмы «Merck», ВМС – фирмы «BASF» с содержанием основного вещества  $\geq 99,5\%$ , фармакопейный препарат «Невиграмон» с содержанием основного вещества – кислоты налидиксовой –  $99,9\%$ , что контролировали согласно НД [4].

Поверхностная активность исследовалась на кафедре физической и коллоидной химии. На основании полученных данных сделано предположение о возможности проведения гидрофилизации гидрофобных веществ растворами ПАВ по минимуму вещества, способного к солюбилизации и по увеличению ККМ в ряду: колликут-100 Р, натрия додецилсульфат, цетилпиридиния хлорид, коллидон-25.

Кислотно-основные свойства налидиксовой кислоты зависят от растворимости в растворах ПАВ. Поэтому необходимо было определить влияние ПАВ на растворимость кислоты с учётом их солюбилизующей способности и ККМ. Для этих целей использовали эмульсии типа «масло в воде», стабилизированные ПАВ. Использование эмульсий позволяет преодолеть ограничения мицеллярной растворимости наиболее гидрофобных органических соединений. Для эмульсий в качестве «масляной» составляющей использовали растительное масло с практически нейтральной средой. При приготовлении таких эмульсий в стакан вместимостью 50 мл помещали 0,25-0,3 г масла, прибавляли 25 мл раствора ПАВ и перемешивали на магнитной мешалке в течение 10 мин.

Для оценки растворимости налидиксовой кислоты её навеску добавляли в приготовленную стабилизированную эмульсию и перемешивали в течение 30 мин. Нерастворившуюся часть отфильтровывали, высушивали при температуре  $105^{\circ}\text{C}$  и взвешивали. Наибольшая растворимость кислоты была обнаружена в эмульсии на основе ЦПХ (растворимость увеличилась почти в 15 раз по сравнению с растворимостью в воде).

За счёт увеличения растворимости происходит усиление протолитических свойств кислоты в эмульсии на основе ЦПХ, что вызвано связыванием анионов кислоты в устойчивые ассоциаты с катионным ПАВ. Уменьшение кислотных свойств в эмульсиях на основе ДДСН можно объяснить заменой полярного водного микроокружения молекулы кислоты на малополярное масляное окружение в эмульгированном состоянии.

На основе оценки солубилизирующей способности и критической концентрации мицеллообразования ПАВ и ВМС, а также растворимости налидиксовой кислоты, были разработаны условия потенциометрического определения кислоты с использованием эмульсий, стабилизированных катионным ПАВ – ЦПХ. Потенциометрическое титрование проводили с помощью рН-метра «рН-410». В качестве индикаторного электрода использовали стеклянный электрод, в качестве электрода сравнения – хлоридсеребряный. Точную навеску налидиксовой кислоты ( $\pm 0,00005$  г) растворяли при перемешивании в 25 мл эмульсии на основе 0,25%-ного раствора цетилпиридиния хлорида. Титрант – 0,05 М раствор гидроксида натрия. Стандартизацию раствора титранта проводили по раствору кислоты щавелевой. Объем титранта в точке эквивалентности определяли дифференциальным методом по первой производной. Титровали системы с известным содержанием кислоты налидиксовой. Содержание кислоты (X, г) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V \cdot M}{1000},$$

где  $C$  – молярная концентрация раствора титранта, моль/л;  $V$  – объем титранта в точке эквивалентности, мл;  $M$  – молярная масса налидиксовой кислоты, г/моль.

Результаты потенциометрического титрования статистически обработаны и представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты определения кислоты налидиксовой потенциометрическим титрованием**

Введено, г	Найдено, г	Метрологические характеристики (P=0,95)
0,11621	0,11291	$X_{\text{ср.}}=0,1142$ $S=9,92 \times 10^{-4}$ $S_x=4,05 \times 10^{-4}$ $\Delta X=1,04 \times 10^{-3}$ $\varepsilon, \% = 0,91\%$
0,11657	0,11332	
0,11702	0,11474	
0,11693	0,11545	
0,11642	0,11392	
0,11610	0,11503	

Данные таблицы показывают, что при доверительной вероятности 0,95 и числе опытов 6 относительная погрешность методики количественного определения кислоты налидиксовой составила 0,91%. Это свидетельствует о достаточной правильности и воспроизводимости результатов в предложенных условиях.

**Выводы:** разработанная методика количественного анализа кислоты налидиксовой в эмульсиях на основе ПАВ позволяет заменить токсичные неводные растворители на нетоксичную эмульсию типа «масло в воде» и с достаточной точностью определить содержание кислоты в лекарственном препарате «Невиграмон».

#### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 12-е изд. перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2 – С. 352.
2. Зайцев, В.П. Количественное определение налидиксовой кислоты в неводных средах / В.П. Зайцев, И.П. Крат, Л.И. Иванова // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2003. - № 2. – С. 38-40.
3. Саввин, С.Б. Поверхностно-активные вещества / Саввин С.Б., Чернова Р.К., Штыков С.Н. – М.: Наука, 1991. – 251 с.
4. НД 42-172-00. «Невиграмон» капсулы. – М., 2000. – 6 с.

УДК 615,31:544.77.051.7].07:543

**В.П. Зайцев, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь, Т.Н. Сысоева**  
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Возможности совершенствования способа анализа гидрофобных лекарственных веществ

Определение содержания гидрофобного лекарственного вещества часто затруднительно из-за малой растворимости в воде. Использование органических растворителей нежелательно, так как они могут быть токсичны, взрывоопасны [1].

Применение мицеллообразующих поверхностно-активных (МПАВ), обладающих солубилизирующим действием, позволяет исключить использование органических растворителей и повысить растворимость до концентраций, достаточных для проведения титриметрических определений.

В этой связи целью работы было определение критической концентрации мицеллообразования (ККМ) для группы ПАВ, а также оценка их солубилизирующей способности (СС).

В работе использовали: анионоактивное ПАВ – додецилсульфат натрия (ДСН), катионоактивное ПАВ – цетилпиридиния хлорид (ЦПХ), неионогенное ПАВ – коллидон-25 (КЛД), колликут-100 Р (КЛТ), хостапур-SAS (ХСТ). Серии рабочих растворов ПАВ (0,00625-1%) готовили растворением соответствующих навесок в дистиллированной воде с последующим разведением вдвое. Для определения поверхностного натяжения использовали прибор Ребиндера [2].

ККМ находили по характерному излому кривой на графике зависимости  $\sigma=f(\lg C)$ . Поверхностное натяжение водных растворов ПАВ уменьшалось с ростом концентрации вплоть до ККМ. При определённой концентрации криволинейный участок изотермы переходит в прямую с постоянным значением  $d\sigma/d \lg C$ . В этой области концентраций формируется насыщенный мономолекулярный адсорбционный слой на поверхности жидкость – газ и в объёме раствора образуются сферические мицеллы.

Найденная величина ККМ представлена в табл. 1

**Таблица 1 – Результаты определения ККМ и солюбилизирующей способности для ПАВ**

№	ПАВ	ККМ, %	Количество солюбилизатора $S \times 10^3$ , %
1	додецилсульфат натрия	0,25	1,32
2	цетилпиридиния хлорид	0,125-0,25	0,70
3	коллидон-25	1-2,5	0,42
4	колликут-100 Р	0,05	не обнаружено
5	хостапур-SAS	0,12	0,25

Предварительные результаты показали, что для аналитических целей можно использовать как анион-, так и катионоактивные ПАВ.

Оценку солюбилизирующей способности ПАВ в водных растворах различных концентраций проводили относительно красителя (судан III). В результате солюбилизации вещество равномерно распределялось между мицеллами и водной фазой. Процесс проходит через стадии растворения солюбилизатора в воде, диффузия его молекул к поверхности мицелл и проникновения внутрь мицелл. В случае неионогенного ПАВ молекулы солюбилизатора не всегда проникают внутрь мицелл, а могут располагаться на их поверхности.

Содержание солюбилизированного красителя определяли по величине оптической плотности ( $\lambda=490$  нм) фотометрически (ФЭК-56М). С помощью калибровочного графика находили количество солюбилизированного красителя в единице объёма раствора (S).

Для построения калибровочного графика измеряли оптическую плотность растворов красителя в бензоле. Количество полученного солюбилизатора в 1% растворе ПАВ (табл. 1) позволило по солюбилизирующей способности расположить ПАВ в ряд: ДСН > ЦПХ > КЛД > ХСТ. Солюбилизация в присутствии КЛТ не наблюдалась.

В результате проведённых исследований установлено, что растворы МПАВ, имеющие наибольшую солюбилизирующую способность (ДСН и ЦПХ), можно использовать в качестве солюбилизаторов трудно растворимых соединений, анализ которых титриметрически в водных растворах затруднён.

Если в качестве среды для титрования использовать не только водно-мицеллярный раствор (1-2,5% ПАВ), но эмульсию типа м/в, то введение масляной фазы также будет способствовать растворимости наиболее гидрофобных органических соединений.

В таком случае количество ПАВ может быть намного выше ККМ, что обусловлено необходимостью стабилизации эмульсии.

#### **Библиографический список**

1. Алексеев, В.Н. Количественный анализ / В.Н. Алексеев. – М.: Химия, 1972. – 350 с.
2. Фролов, Ю.Г. Поверхностные явления и дисперсные системы / Ю.Г. Фролов. – М.: Химия, 1982. – 400 с.

УДК 543. 42. 062

**Е.А. Илларионова, Е.М. Артасюк, И.П. Сыроватский**

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### **Разработка методики количественного определения нимесулида**

Широкое применение при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом и воспалением, имеют нестероидные противовоспалительные лекарственными средства (НПВС). Одним из таких широко применяемых лекарственных средств является производное класса сульфонанилидов – нимесулид. Методика количественного определения данного препарата – алкаиметрия в среде ацетона – требует совершенствования, ввиду использования высокотоксичных растворителей [2].

Целью настоящего исследования является разработка методики спектрофотометрического определения нимесулида с использованием внешних образцов сравнения.

В работе использовали субстанцию нимесулида, отвечающую требованиям нормативного документа, феррицианид калия хч, 0,1 М раствор натрия гидроксида, приготовленного из фиксаля, 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, приготовленного из фиксаля, спирт этиловый 95%.

Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре *Specord UV VIS* в кюветках 1 см на фоне растворителя. Величину рН контролировали с помощью *универсального ионометра ЭВ-74*.

Нимесулид (N-(4нитро-2-феноксифенил)-метансульфонамид) обладает способностью поглощать в ультрафиолетовый свет, поэтому были изучены спектральные характеристики данного лекарственного вещества в области от 220 до 440 нм в интервале рН 1,1-12,5.

Изучена зависимость оптических характеристик нимесулида от рН. Спектр поглощения (рис. 1) нимесулида при рН 6,2 характеризуется одной полосой поглощения с максимумом при длине волны  $297 \pm 1$  нм и минимумом поглощения при  $264 \pm 1$  нм. Снижение рН до 1,1 приводит к батохромному сдвигу максимума поглощения на 4 нм ( $\lambda_{\max} = 301 \pm 1$  нм), а повышение рН до 12,5 к батохромному сдвигу максимума поглощения на 97 нм ( $\lambda_{\max} = 394 \pm 1$  нм). Исследование зависимости оптических характеристик нимесулида от рН в течение трёх суток показало, что в течение первых суток существенных изменений с растворами не происходит. В дальнейшем для растворов с рН 6,2 и 12,5 наблюдается незначительное повышение интенсивности поглощения, а в растворах с рН 1,1 наблюдается выпадение осадка. Из представленных данных видно, что наиболее устойчивы растворы нимесулида с рН 6,2–12,5. В связи с этим, оптимальными растворителями для спектрофотометрического определения нимесулида являются спирт этиловый 95% (рН 6,2) и 0,1 М раствор натрия гидроксида (рН 12,5).

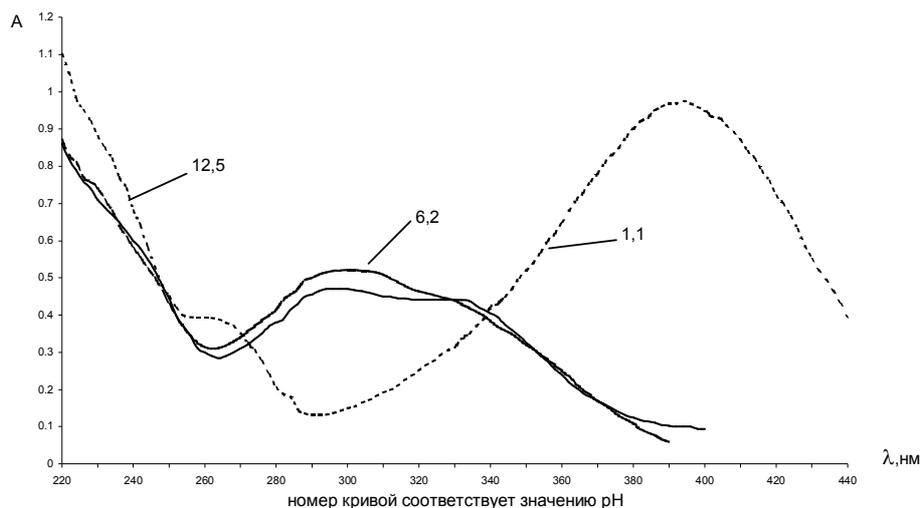


Рисунок 1 – УФ спектр 0,02% раствора нимесулида

Методом наименьших квадратов определено уравнение градуировочного графика для спектрофотометрического определения нимесулида при  $n=10$ ,  $P=95\%$ ,  $A=(0,0390 \pm 0,0013)C$ ,  $S_A=0,019$  ( $A$  – оптическая плотность растворов,  $C$  – концентрация растворов, мкг/мл).

Для количественного определения нимесулида в субстанции спектрофотометрическим методом необходимо выбрать образец сравнения. Учитывая требования, предъявляемые к образцам сравнения, было выбрано химическое соединение, которое может быть внешним образцом сравнения в спектрофотометрическом анализе (феррицианид калия).

Спектр поглощения раствора феррицианида калия (рис. 2) в интервале рН 1,1-12,5 характеризуется тремя полосами поглощения с максимумами при  $261 \pm 1$ ,  $303 \pm 1$  и  $421 \pm 1$  нм и минимумами при  $243 \pm 1$ ,  $273 \pm 1$  и  $355 \pm 1$  нм. При уменьшении кислотности среды спектр поглощения раствора не меняется. Изучение стабильности раствора феррицианида калия показало, что в течение суток оптические характеристики растворов изменяются не-

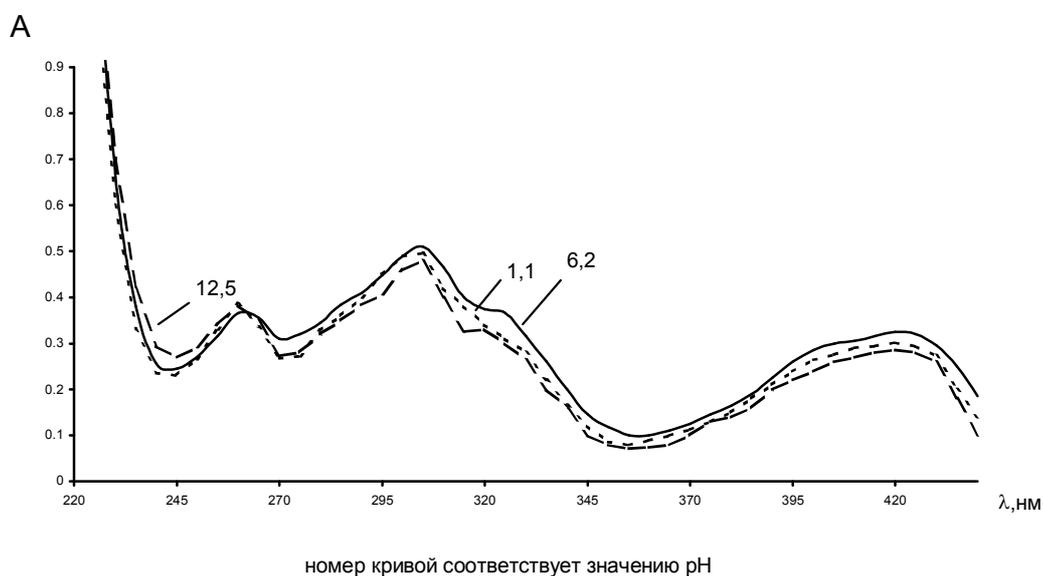
значительно, а в дальнейшем происходит гидролиз соли, что приводит к изменению интенсивности поглощения растворов и гипсохромному смещению максимумов поглощения.

Методом наименьших квадратов определено уравнение градуировочного графика феррицианида калия  $A=(0,0170\pm 0,04)C$ ,  $S_A=0,004$ , при  $n=10$ ,  $P=95\%$ .

Оптимальные области поглощения, в которых предлагаемые химические соединения можно использовать в качестве образцов сравнения, были определены на основании разработанных нами ранее условий выбора образцов сравнения [1].

Аналитическая длина волны нимесулида при pH 6,2 (297 нм) входит в интервал, оптимальный для феррицианида калия (290-316 нм).

Нимесулид и феррицианид калия имеют сходные спектры поглощения и общий оптимальный растворитель (раствор спирта этилового 95%). Это даёт основание предполагать, что феррицианид калия является оптимальным внешним образцом сравнения для спектрофотометрического определения нимесулида при использовании в качестве растворителя раствора спирта этилового 95%.



**Рисунок 2 – УФ спектр 0,01% раствора феррицианида калия**

Разработанные оптимальные условия спектрофотометрического определения нимесулида были использованы для количественного определения субстанции нимесулида.

Для разработки методики спектрофотометрического определения нимесулида по феррицианиду калия необходимо было определить коэффициент пересчёта. Для определения удельного показателя поглощения образца сравнения лекарственного вещества нимесулида использовали промышленную серию нимесулида, дополнительно очищенную путём перекристаллизации из этилового спирта. Результаты определения коэффициентов пересчёта представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты определения коэффициента пересчёта для спектрофотометрического определения нимесулида по внешнему образцу сравнения**

Внешний образец сравнения	Метрологические характеристики (n = 10, P=95%)						
	$\bar{K}$	$S^2$	S	$S\bar{x}$	$\Delta K$	E%	$S_r$
Феррицианид калия	0,217	0,000002	0,0014	0,0005	0,001	0,60	0,006

Результаты количественного определения нимесулида представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты спектрофотометрического определения нимесулида в субстанции

Объект анализа	Предлагаемый метод				Метод нормативного документа		
	Спектрофотометрия				Алкалиметрия в среде ацетона		
	Образец сравнения	$\bar{X} \pm \Delta X, \%$	$S_r$	Погрешность, %	$\bar{X} \pm \Delta X, \%$	$S_r$	Погрешность, %
Субстанция нимесулида	Феррицианид калия	100,36±0,56	0,007	0,56	99,5±0,28	0,002	0,28
	Нимесулид	99,86±0,48	0,008	0,54			

Из представленных в таблицах данных следует, что при спектрофотометрическом определении нимесулида в субстанции по образцу сравнения лекарственного вещества и по внешнему образцу сравнения получены близкие результаты. Относительная ошибка определения не превышает 0,56%.

#### Библиографический список

1. Илларионова, Е.А. Совершенствование спектрофотометрического и хроматографического методов анализа азотсодержащих лекарственных средств: Дис. ... д-ра хим. наук / Е.А. Илларионова. – М., 2004. – 379 с.
2. Нимесулид. - *European Pharmacopoeia*, 2002.

УДК 615.212.099:616-008.84].074:543.544

**И.А. Казарцев, Л.М. Федосеева**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул  
Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Барнаул

### Исследование некоторых аспектов химико-токсикологического анализа мидокалма

В настоящее время по данным судебно-химических лабораторий Алтайского края участились случаи немедицинского употребления препарата «Мидокалм», который является спазмолитическим средством центрального действия. Столь высокая его «популярность» в среде больных наркоманией объясняется способностью мидокалма снимать спазмы гладкой мускулатуры при абстинентном синдроме. Передозировка мидокалма вызывает состояние лёгкого опьянения, описаны случаи смертельных отравлений. Однако в литературе нет сведений о проведении химико-токсикологического анализа мидокалма [1,2].

Целью данной работы является исследование некоторых аспектов химико-токсикологического анализа мидокалма, а именно разработка оптимальной методики изолирования, идентификации и количественного определения мидокалма.

Разработка методики изолирования мидокалма из биологического материала проводилась на «модельных смесях». В качестве экстрагентов исследованы гидрофильные растворители: раствор кислоты хлороводородной (0,1 М), раствор кислоты щавелевой 10% и амфифильные растворители: ацетон, ацетонитрил, спирт этиловый 96%, смесь ацетон – спирт этиловый 96% (1:1). Приготовлено 24 пробы, шесть из которых – контрольные.

Условия проведения экстрагирования были следующими: четыре ступени экстракции, количество экстрагента на первой ступени – 10 мл (в соотношении 1:2), на последующих – 5 мл (в соотношении 1:1), встряхивание в течение 10 минут, центрифугирование при 2500 мин<sup>-1</sup> в течение 10 минут.

После проведения экстракции полученные извлечения смешивали с 5 мл раствора кислоты хлороводородной (0,1 М). Для очистки извлечений был использован гексан. Затем очищенное водное извлечение подщелачивали до pH=10 раствором аммиака 25% и экстрагировали 10 мл хлороформа. Хлороформные извлечения отделяли и выпаривали досуха. К сухим остаткам добавляли по 10 мл кислоты хлороводородной (0,1 М).

Оптическая плотность полученного раствора определялась на спектрофотометре “Specord-M40” при длине волны 264 нм. Расчёт выхода мидокалма из биологического материала проводился с использованием удельного коэффициента поглощения (табл. 1).

Как следует из полученных результатов, для изолирования мидокалма целесообразно применение трёхступенчатой экстракции ацетонитрилом (выход мидокалма составил 76%).

Для проведения идентификации мидокалма проводилась разработка двух методик спектрофотометрии в УФ области и микроколоночной ВЭЖХ.

Таблица 1 – Выход мидокалма из биологического материала

Растворитель	Выход, %				
	Ступени экстракции				Итого
	I	II	III	IV	
Р-р кислоты щавелевой 10%	16,2	5,3	4,6	2,1	28,2
Р-р кислоты хлороводородной 0,1 М	8,7	5,4	5,2	2,6	21,9
Спирт этиловый 96%	10,4	7,8	1,4	1,2	20,8
Ацетон	33,3	10,4	3,4	1,2	48,3
Ацетон – спирт этиловый 96% (1:1)	11,6	4,6	2,6	1,2	20,5
Ацетонитрил	56,2	12,7	4,2	3,4	76,5

Изучение спектральных характеристик мидокалма при использовании растворителей различной полярности (вода очищенная, спирт этиловый 96%, спирт изопропиловый, ацетонитрил) проводилась на спектрофотометре "Specord-M40" в интервале длин волн 200-400 нм, раствор сравнения – исследуемый растворитель.

В водном растворе кислоты хлороводородной (0,1 М) на спектральной кривой мидокалма отмечался выраженный максимум при 264 нм и минимум при 230 нм. Далее раствор подщелачивался добавлением раствора аммиака 25% до pH=10 по универсальному индикатору и регистрировали спектр в вышеописанных условиях. Значительных изменений спектральных характеристик мидокалма не наблюдалось.

При исследовании спектральных характеристик мидокалма в неводных средах выявлен сдвиг максимума оптической плотности на 10 нм в сторону более коротких волн при снижении полярности растворителей в ряду: спирт этиловый 96% – ацетонитрил – спирт изопропиловый. Таким образом, наблюдался положительный сольватохромный (батохромный) эффект (рис. 1).

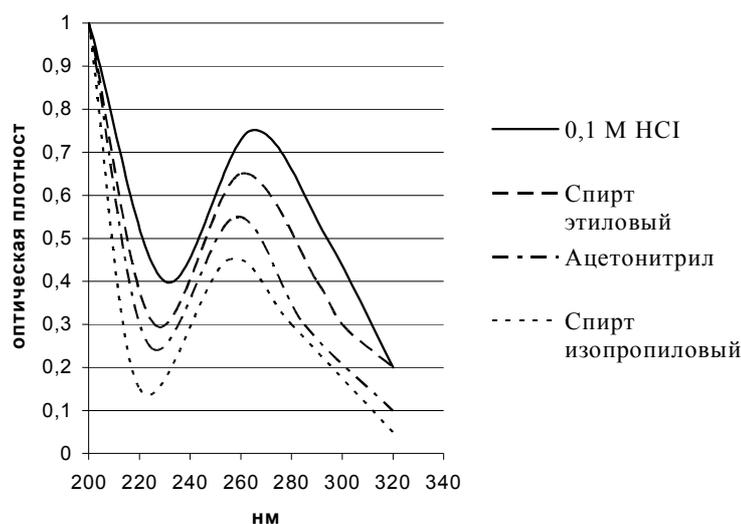


Рисунок 1 – Спектральные характеристики мидокалма

С целью проведения более детального исследования по идентификации мидокалма использовался метод ВЭЖХ с применением хроматографа «МилиХром А-02» с колонкой "Prontosil-120-5-C18" (75 мм/2 мм) в условиях градиентного элюирования. Максимальное отделение мидокалма от сопутствующих примесей было достигнуто при следующих условиях хроматографирования: элюент А – водный раствор кислоты трифторуксусной 0,1%, элюент Б – ацетонитрильный раствор кислоты трифторуксусной 0,1%, скорость потока – 150 мкл/мин, количество подвижной фазы – 2400 мкл с градиентом от 0 до 80% элюента Б. Детектирование проводилось при 210, 244, 260 и 274 нм, с постоянной времени 0,1 с. Спектральные отношения рассчитывались с использованием в качестве базового показателя длины волны 210 нм.

В результате проведения исследования мидокалма методом ВЭЖХ были выявлены следующие его идентификационные характеристики: объём удерживания – 1488 мкл, время удерживания – 620 сек, спектральные отношения: 244 нм – 0,627; 260 нм – 1,19; 274 нм – 0,601.

#### Выводы

1. Выявлен оптимальный режим изолирования мидокалма из биологического материала: трёхступенчатая экстракция ацетонитрилом. Выход мидокалма составляет 76%.
2. Изучены спектральные характеристики мидокалма в различных растворителях. Выявлен положительный батохромный эффект, который является характерным идентификационным признаком мидокалма.
3. Установлен удельный показатель поглощения мидокалма в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, что позволяет проводить количественный анализ мидокалма методом спектрофотометрии в УФ области.
4. Разработана методика качественного и количественного анализа мидокалма методом ВЭЖХ.

#### Библиографический список

1. Личко, А.Е. *Подростковая наркология* / Личко А.Е., Битенский В.С. - Л.: Медицина, 1991. - 370 с.
2. Кобзарь, Я.В. *Изолирование и обнаружение баклофена и мидокалма в трупном материале* / Я.В. Кобзарь, В.А. Таран, В.С. Бубон // *Судебно-медицинская экспертиза*. - 1989. - № 4. - С.48-49.

УДК 615.214.3.099.07:543.544.943.3

**Р.А. Калёкин, Д.С. Лазарян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка методики изолирования тиаприда из желчи и идентификация методом тонкослойной хроматографии

В медицинской практике широко используются нейролептики при различных психических расстройствах. Однако при повышенной чувствительности организма, передозировке или злоупотреблении они могут привести к отравлениям с летальным исходом. Одним из таких препаратов является тиаприд – N-[2-(N;N-Диэтиламино)этил]-2-метокси-5-(метилсульфонил) бензамид. Синонимы: Delpal, Doparid, Mesulpridum, Tiaprizal, Tiapridal, Tiapridex, Tridal [3].

Отравления препаратами этой группы занимают 3-4 место среди отравлений лекарственными препаратами, а в психиатрической практике их удельный вес составляет примерно 15% [2].

При подозрении на отравление наркотическими средствами и психотропными веществами согласно приказу от 24 апреля 2003 года № 161 «Об утверждении инструкции по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы» для проведения экспертных исследований в качестве биологической жидкости в обязательном порядке берётся кровь, моча и желчь.

В литературе отсутствуют данные по изолированию и обнаружению тиаприда в извлечениях из желчи.

В связи с вышеизложенным разработка методики изолирования изучаемого лекарственного вещества в биологическом объекте – желчи – является весьма актуальной.

Было проведено изолирование тиаприда из желчи с предварительным гидролизом и без него. Выход тиаприда по методике изолирования без гидролиза составил около 43%. Однако при изолировании лекарственных веществ из крови, как правило, проводят предварительно кислотный гидролиз с целью разрушения их связей с эндогенными соединениями [1,4]. В связи с этим была разработана методика изолирования тиаприда из желчи с использованием предварительного гидролиза.

Методика изолирования сводилась к следующему: к пробе объёмом 5 мл желчи, прибавляли водный раствор тиаприда (не более 1 мл) с содержанием 0,5; 0,7; 1,0 мг и оставляли для связывания исследуемого вещества с компонентами биологической жидкости на сутки. Затем добавляли 8 мл 40% раствора натрия гидросульфита и 15% раствора кислоты хлороводородной до содержания её в растворе 10%. Смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут с воздушным холодильником. Раствор после гидролиза охлаждали до комнатной температуры. К жидкости добавляли раствор кислоты трихлоруксусной до 7% концентрации. После осаждения эндогенных веществ через 5-10 минут центрифугировали при 5000 мин<sup>-1</sup> в течение 5 минут. Водную фазу сливали и доводили значение pH среды до 12 с помощью раствора аммиака 25%, добавляли в качестве электролита аммония сульфат до насыщения. Экстрагирование проводили хлороформом трёхкратно по 20 мл в течение 5 минут при 120 мин<sup>-1</sup> на перемешивающем устройстве (ЛАБ-ПУ-01, Россия). Для разделения фаз использовали центрифугирование. Органическую фазу сливали в выпарительную чашку и удаляли растворитель в токе тёплого воздуха при температуре 30-40°C. Полученный сухой остаток после выпаривания растворяли в воде, переносили в мерную колбу на 10 мл и доводили до метки.

Выход тиаприда определяли спектрофотометрически с помощью прибора СФ-56 при 288 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения (контрольный опыт). Предварительно строили калиб-

ровочный график. Подчинение основному закону светопоглощения наблюдается в интервалах концентраций тиоприда от 20 до 200 мкг/мл.

Средний выход тиоприда из модельных образцов желчи с содержанием 3-х различных концентраций составил примерно 70% с относительной погрешностью методики, не превышающей 4%.

При изолировании из желчи тиоприда экстрагируются и эндогенные соединения различной природы и структуры, содержащиеся в ней. Для идентификации тиоприда в извлечениях из желчи нами был использован метод хроматографии в тонком слое сорбента, как наиболее чувствительный и широко применяемый в химико-токсикологическом анализе лекарственных веществ. Нами в качестве хроматографических пластинок были использованы пластинки с закреплённым слоем силикагеля отечественного производства – «Сорбфил» ПТСХ-II-A-УФ. Данные пластинки не уступают по всем хроматографическим параметрам зарубежным аналогам и в последние годы очень широко применяются в практике судебно-химического и химико-токсикологического анализа. Хроматографирование проводили в ранее разработанных нами подвижных фазах с детектированием веществ на пластинках с помощью УФ света при длине волны 254 нм и реактива Драгендорфа в модификации по Мунье с пределом обнаружения тиоприда 0,3 мкг и 0,1 мкг соответственно. В качестве оптимальных подвижных фаз использовали: толуол – ацетон – диэтиламин (50:10:10), изопропанол – диэтиламин (90:10) и толуол – диэтиловый эфир – диэтиламин (30:20:10) со значением  $R_f$  тиоприда, равным 0,55; 0,64; 0,35 соответственно. В данных системах растворителей наблюдалось разделение тиоприда от эндогенных веществ.

На хроматографических пластинках помимо зон адсорбции изучаемого вещества были обнаружены пятна неидентифицированных соэкстрактивных веществ со значениями  $R_f$ : 0,08; 0,31 – в системе толуол – ацетон – диэтиламин; 0,36 – изопропанол – диэтиламин и 0,06; 0,11 – толуол – диэтиловый эфир – диэтиламин.

#### **Выводы**

1. Определены оптимальные условия изолирования тиоприда из желчи. Разработанная методика позволяет извлекать около 70% исследуемого вещества из желчи с относительной погрешностью, не превышающей 4%.

2. Установлено, что используемые оптимальные условия хроматографирования в тонком слое сорбента позволяют достоверно идентифицировать тиоприд в присутствии эндогенных веществ в извлечениях из желчи.

3. Разработанные методики изолирования и обнаружения тиоприда в извлечении из желчи отличаются экспрессностью, селективностью, чувствительностью и хорошей воспроизводимостью.

#### **Библиографический список**

1. Калёкин, Р.А. Разработка методики изолирования тиоприда из крови / Р.А. Калёкин, Д.С. Лазарян // *Материалы II Всероссийского съезда фармацевтических работников 5-7 июня 2005 г.* – Сочи, 2005. – С. 79.
2. *Клиническая токсикология детей и подростков* / Под ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьевой, Э.К. Цыбулькиной, М.В. Неженцевой. – СПб.: Интермедика, 1998. – Т. 1. – 302 с.
3. *Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России.* – М.: АстраФармСервис, 2002. – 1488 с.
4. *Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание: Методические указания* / Под ред. Б.Н. Изотова. – М.: Типография МЗ СССР, 1989. – 122 с.

УДК 615.454.2:547.915.5].074: 543.544.3

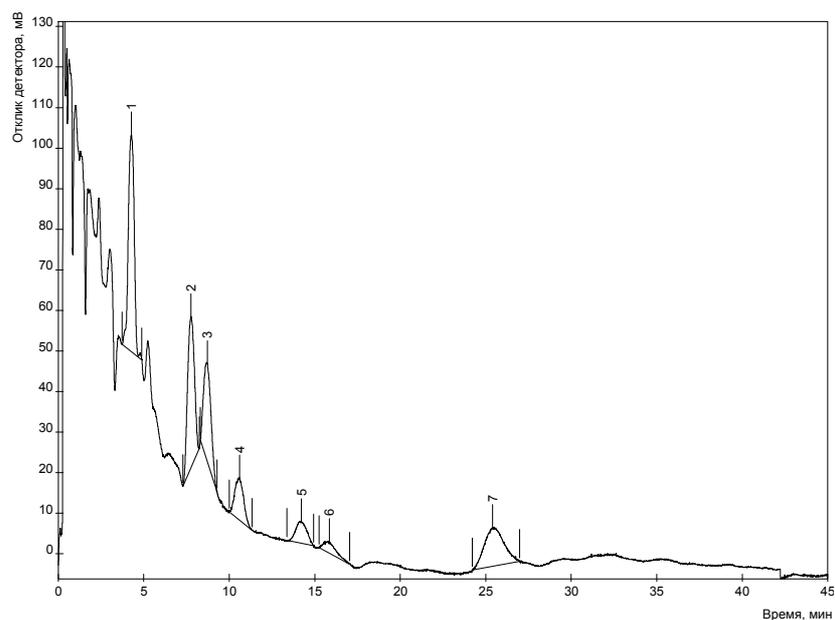
**Х.Г. Карагулов, М.В. Гаврилин, Л.С. Ушакова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

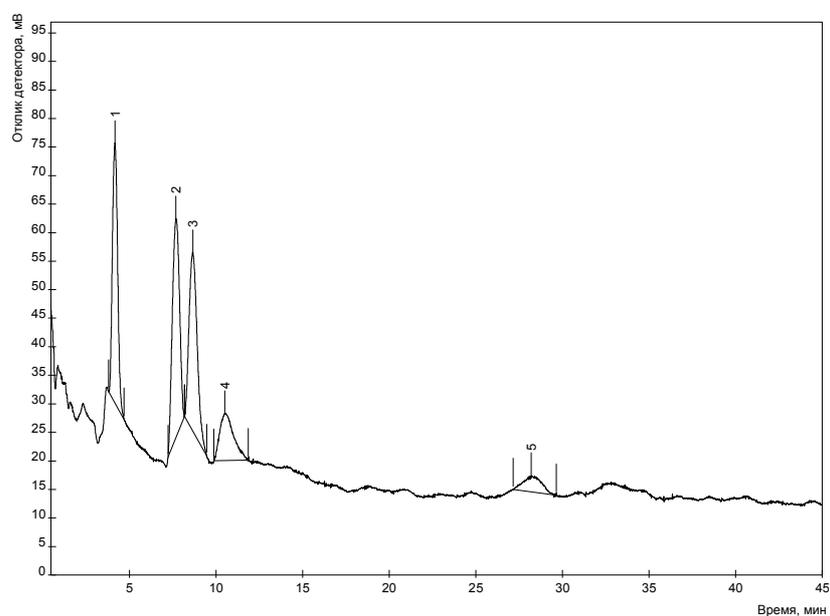
### **Идентификация жирных кислот Тамбуканской грязи в суппозиториях**

Суппозитории, содержащие липидный комплекс грязи Тамбуканского озера, содержат много биологически активных веществ и могут найти применение в медицинской практике для лечения различных заболеваний. Большой проблемой их стандартизации является подтверждение наличия липидного комплекса Тамбуканской грязи. Была предпринята попытка идентификации жирных кислот Тамбуканской грязи в суппозиториях, содержащих масло какао, насыщенное липидным комплексом Тамбуканской грязи. Предварительно был изучен жирнокислотный состав липидной фракции грязи. С этой целью грязь экстрагировали хлороформом, хлороформ отгоняли, 0,05 г полученного экстракта помещали в колбу со шлифом вместимостью 50 мл, прибавляли 3 мл спирта метилового и 1 мл ацетила хлорида и нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Избыток спирта метилового отгоняли. В реакционную смесь прибавляли 1 мл гексана. 0,5 мкл испытуемого раствора с помощью микрошприца вводили в газовый хроматограф с детектором по ионизации пламени и хроматографировали при следующих условиях: колонка стеклянная 0,3×200 см, заполненная сорбентом 10% Реоплекс 400 на инертоне супер; температура колонки – 180°C; температура испарителя – 250°C; температура детектора – 250°C; скорости газа-носителя (азота) и водорода – 30 мл/мин.

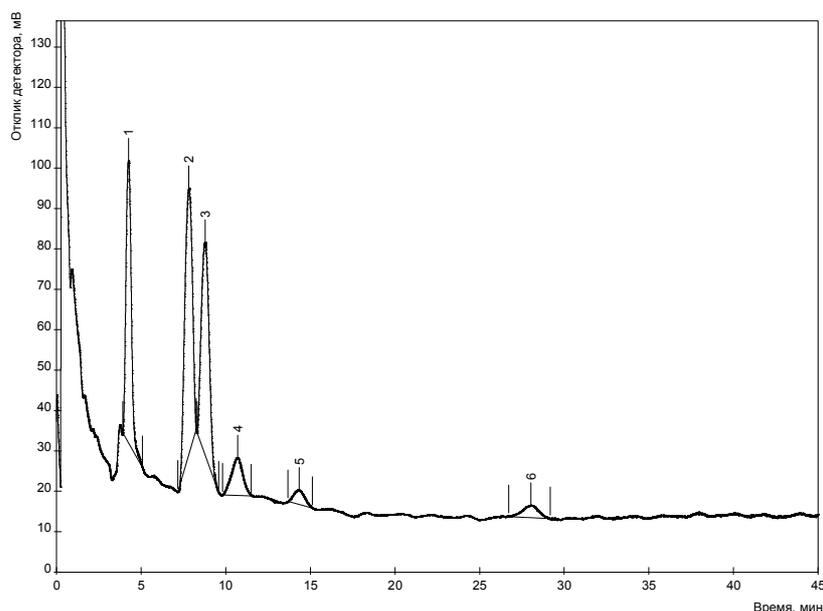
Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот липидной фракции грязи Тамбуканского озера приведена на рис. 1. В аналогичных условиях готовили пробы и хроматографировали смесь метиловых эфиров высших жирных кислот масла какао и суппозиторияев. Хроматограммы приведены на рис. 2 и 3 соответственно.



**Рисунок 1 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот липидной фракции грязи Тамбуканского озера. Последовательность выхода пиков на хроматограмме: 1 – метиловый эфир пальмитиновой кислоты; 2 – метиловый эфир стеариновой кислоты; 3 – метиловый эфир олеиновой кислоты; 4 – метиловый эфир линолевой кислоты; 5 – метиловый эфир линоленовой кислоты. 6,7 – неидентифицированные пики метиловых эфиров высших жирных кислот**



**Рисунок 2 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот масла какао. Последовательность выхода пиков на хроматограмме: 1 – метиловый эфир пальмитиновой кислоты; 2 – метиловый эфир стеариновой кислоты; 3 – метиловый эфир олеиновой кислоты; 4 – метиловый эфир линолевой кислоты; 5 – неидентифицированный пик**



**Рисунок 3 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот суппозитория. Последовательность выхода пиков на хроматограмме: 1 – метиловый эфир пальмитиновой кислоты; 2 – метиловый эфир стеариновой кислоты; 3 – метиловый эфир олеиновой кислоты; 4 – метиловый эфир линолевой кислоты; 5 – метиловый эфир линоленовой кислоты; 6 – неидентифицированный пик**

Из представленных рисунков видно, что на хроматограммах липидной фракции грязи Тамбуканского озера и суппозитория, в отличие от хроматограммы метиловых эфиров высших жирных кислот масла какао, имеется пик со временем удерживания  $14,3 \pm 0,1$  мин. Этот пик соответствует метиловому эфиру линоленовой кислоты. Именно по этому пика можно идентифицировать Тамбуканскую грязь в суппозиториях, так как масло какао не содержит линоленовую кислоту. Результаты проведённых исследований использованы при разработке проекта ФСП.

#### Библиографический список

1. Берчфилд, Г. Газовая хроматография в биохимии / Берчфилд Г., Сторрс Э. - М.: Мир, 1964. - 619 с.

УДК 615.451.2:665.3].072

**В.А. Карпенко, А.С. Саушкина, М.В. Гаврилин**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Разработка норм качества масла касторового

Несмотря на развитие фармацевтической промышленности во всем мире и появление большого ассортимента синтетических лекарственных средств, использование в медицинской практике природных веществ остаётся актуальным. Так, в качестве слабительного применяют внутрь по 15-30 г масла касторового при запорах и отравлениях. Масло касторовое получают из семян клещевины (*Ricinus communis L.*), которая возделывается во многих странах мира всех материков. В Россию масло касторовое поступает как импортное сырьё на фармацевтические заводы и фабрики для изготовления лекарственных препаратов (капсулы) и фасовки. В настоящее время на территории Российской Федерации качество масла касторового оценивают по фармакопейной статье ГФ X. В ней предусмотрена оценка качества масла касторового по 8 показателям, в то время как в нормативной документации других государств (США, Великобритании, Японии, Беларуси) число показателей качества достигает 14-16 (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели качества масла касторового приведенные в НД некоторых государств

Показатели качества (НД)	Нормативный документ					
	ГФ X	НД 42-9893-99, Беларусь	Британская фармакопея (2001 г.)	Фармакопея Японии XIV изд.	Фармакопея США 27 изд.	Международная Фармакопея II изд.
Описание	+	+	+	+	+	+
Растворимость	Показатель отсутствует	+	+	+	+	+
Подлинность	Кач. реакции	Кач. реакции, ГЖХ	Кач. реакции	Кач. реакции	Кач. реакции	Кач. реакции
Плотность, г/см <sup>3</sup>	0,948-0,968	0,948-0,968	Около 0,958	0,953-0,965	Показатель отсутствует	0,954-0,965
Показатель преломления	1,475-1,480	1,475-1,480	Около 1,479	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	1,477-1,479
Удельное вращение	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	(+3,5-+6,0°) С	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	(+3,5-+5,0°) С
Кислотное число	Не более 1,5	Не более 1,5	Не более 2,0	Не более 1,5	Показатель отсутствует	Не более 3,0
Число омыления	176-186	176-186	Показатель отсутствует	176-187	176-182	177-187
Иодное число	82-88	82-88	82-90	80-90	83-88	82-88
Перекисное число, ммоль О/кг	Показатель отсутствует	Не более 15	Не более 10	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует
Гидроксильное число	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Не менее 150	155-177	160-168	Показатель отсутствует
Неомыляемые вещества	Показатель отсутствует	Не более 0,8%	Не более 0,8%	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Не более 1,0%
Тяжелые металлы	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Не более 0,001%	Показатель отсутствует
Хлорсодержащие вещества	Показатель отсутствует	Не >2 мг/кг	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует
Посторонние масла	Качественная реакция	Кач. реакция	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует
Микробиологическая чистота	Показатель отсутствует	3ε	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует
Содержание кислоты рицинолевой	Показатель отсутствует	Не менее 70%, ГЖХ	85,0-92,0%	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует	Показатель отсутствует

Задача исследования заключалась в установлении необходимых показателей качества масла касторового и их нормативов для включения в проект ФСП.

Изучение показателей качества 6 нормативных документов показало целесообразность включения в проект ФСП 17 позиций, из них 9 вводятся впервые: растворимость, перекисное число (характеризующее содержание перекисей в маслах и жирах), гидроксильное число (показывающее количество свободных гидроксильных групп), неомыляемые вещества, тяжелые металлы, хлорсодержащие вещества (проведение пробы Бельштейна), посторонние масла, микробиологическая чистота, количественное определение рицинолевой кислоты (метод ГЖХ).

Исследования проводили на 5 сериях масла касторового индийского производства, расфасованного ЗАО Ростовская фармацевтическая фабрика: 50903, 90903, 10204, 30504, 40904.

Стандартизацию препарата в соответствии с ФСП предложено проводить по следующим показателям качества и установленным нами нормам: описание, растворимость, подлинность, плотность (0,948-0,968 г/см<sup>3</sup>), кислотное число (не более 1,5), число омыления (176-186), иодное число (80-88), гидроксильное число (не более 150), перекисное число (не более 15 ммоль/кг), удельное вращение (+3,5-+6,0°), показатель преломления

(1,475-1,480), тяжёлые металлы (не более 0,001%), летучие вещества (не более 0,3%), микробиологическая чистота, содержание рицинолевой кислоты (не менее 70%).

#### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - С. 24, 172, 192, 193, 336.
2. Руководство по методам исследования, теххимическому контролю и учету производства в масложировой промышленности: В 6 т. / Под ред. В.П. Ржежина, А.Г. Сергеева. - Л.: ВНИИЖ, 1967. - Т. 1, кн. 1-2. - 1054 с.
3. Досон, Р. Справочник биохимика / Досон Р., Элиот Д., Джонс К. - М.: Мир, 1991. - 543 с.

УДК 582.688.3+581.4

**Ю.С. Кахерская, Г.М. Федосеева**

**Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск**

### **Применение метода ВЭЖХ и спектрофотометрии в исследовании биологически активных веществ ортилии однобокой**

Потребность поиска и введения в медицинскую практику лекарственных средств из растительного сырья активно растёт и развивается. Это можно проследить на примере одного из популярнейших растений Восточной Сибири – ортилии однобокой (*Ortilia secunda*) семейства грушанковых (*Pyrolaceae*).

В народной медицине растение используется в качестве противовоспалительного, кровоостанавливающего, антимикробного и ранозаживляющего средства при гинекологических заболеваниях, а также заболеваниях мочевыводящей системы (Телятьев, 1987).

На протяжении ряда лет в Иркутском и Алтайском государственных медицинских университетах, Институте общей и экспериментальной биологии (г. Улан-Удэ), Ярославской государственной медицинской академии проводятся исследования биологически активных веществ ортилии однобокой с целью обоснования применения этого растения в народной медицине и установления возможности внедрения его в медицину.

Предварительные исследования химического состава БАВ ортилии однобокой показали, что основными действующими веществами её, обладающими антимикробной и противовоспалительной активностью, являются соединения полифенольного характера: арбутин, простые фенолы, а также дубильные вещества, флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты (Федосеева, 2003).

Литературные данные, касающиеся природы флавоноидов и фенолкарбоновых кислот растения, произрастающего в различных регионах страны, носят весьма противоречивый характер, поэтому дальнейшие наши исследования были посвящены идентификации и установлению структуры указанных веществ методом ВЭЖХ.

Изучение химического состава сухого экстракта ортилии однобокой проводилось на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы "GILSTON" (Франция) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «Мультихром» для "Windows".

В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка ALLITIMA C<sub>8</sub> размером 4,6×250 мм; в качестве подвижной фазы – метанол – вода – фосфорная кислота концентрированная в соотношении 40:60:0,5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента – 1 мл/мин. Продолжительность анализа – 65 минут. Детектирование проводилось с помощью УФ детектора при длине волны 254 нм.

Для исследования 0,1 г сухого экстракта ортилии однобокой помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 150 мл спирта этилового 60%, перемешивали до растворения и доводили спиртом этиловым 60% до метки, затем фильтровали полученный раствор.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов флавоноидных веществ в спирте этиловом 60%: рутина, кверцетин, лютеолин-7-гликозида, кислоты галловой, кислоты кофейной, кислоты хлорогеновой, апигенина, геспередина, гиперозида, арбутина, катехина.

По 20 мкл исследуемого раствора и растворов флавоноидных веществ вводили в хроматограф и хроматографировали по вышеприведённой методике. Результаты исследований приведены в табл. 1.

Данные таблицы свидетельствуют, что в исследуемом экстракте ортилии однобокой в описанных условиях на хроматограмме зафиксирован 31 пик. По времени удерживания рабочих стандартных образцов идентифицировано 9 веществ; 24 вещества не идентифицированы. Методом внутренней нормализации определено, что среди них в наибольшем количестве присутствует кверцетин (23,10%); среди неидентифицированных имеются вещества, занимающие около 50% концентрации всех выделенных компонентов в описанных условиях.

Таблица 1 – Результаты исследования флавоноидных веществ ортилии однобокой

Номер образца	Время удерживания, мин	Идентифицировано	Содержание в выделенной смеси, %
1	5,083	Арбутин	5,93
2	5,359	Апигенин	3,03
3	7,239	Катехин	3,63
4	8,483	Кофейная кислота	7,02
5	14,450	Лютеолин	0,21
6	14,680	Гиперозид	0,35
7	18,230	Гесперидин	13,03
8	21,730	Нарингенин	0,61
9	37,480	Кверцетин	23,10

Спектофотометрическое исследование сухого экстракта ортилии однобокой проводилось с использованием водно-спиртового раствора. С этой целью 0,1 г сухого экстракта помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 150 мл спирта этилового 60%, перемешивали до растворения и доводили спиртом этиловым 60% до метки (раствор А). 10 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки спиртом этиловым 60%. Перемешивали. Спектр поглощения полученного раствора регистрировали в диапазоне длин волн 210-400 нм на саморегистрирующем спектрофотометре *ГЕЛИОС (USU)* в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно регистрировали УФ спектры растворов СО арбутина, апигенина, катехина, кофейной кислоты, лютеолина, кверцетина в спирте этиловом 60%.

Для приготовления растворов стандартных образцов 0,05 г (точные навески) СО арбутина, апигенина, катехина, кофейной кислоты, лютеолина, кверцетина помещали в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляли по 50 мл спирта этилового 60%, перемешивали до растворения, затем доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Результаты исследований приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты спектрофотометрического изучения экстракта ортилии однобокой

Исследуемый образец	Максимум поглощения, нм
Раствор экстракта в спирте этиловом 60%	270,5
	221
Арбутин	285,5
Апигенин	213,51
	267,51
	324,51
Катехин	279
Кислота кофейная	290
	309
Лютеолин	212,5
	255,51
	291,51
	349,51
Кверцетин	256,0
	291,0
	371,0

Полученные данные (исходя из спектров поглощения растворов стандартных образцов и испытуемого раствора) говорят о наличии в сухом экстракте ортилии фенольных соединений.

Таким образом, проведённые нами исследования экстракта изучаемого растения с помощью метода ВЭЖХ и спектрофотометрии в УФ области спектра, подтверждают наличие в нём полифенольных соединений, среди которых идентифицированы: арбутин, апигенин, катехин, лютеолин, гиперозид, гесперидин, нарингенин, кофейная кислота, а также агликоны: кверцетин, кемпферол, мирицетин и флавоноидные гликозиды – кверцитрин (3-о-а-L-рамнозид кверцетина) и астрагалин (3-о-β-D-глюкопиранозид кемпферола).

**Библиографический список**

1. Телятьев, В.В. *Полезные растения Центральной Сибири* / В.В. Телятьев. – Иркутск: Вост. Сиб. кн. изд-во, 1987. – С. 188-191.
2. *Сравнительный фитохимический анализ растений семейства Грушанковые, произрастающих в Восточной Сибири на содержание полифенольных соединений* / Г.М. Федосеева, Д.А. Лаврушина, А.П. Федосеев, В.М. Минович // *Сибирский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 39. – Вып. 4. – С. 65-68.

УДК 615.224.074+340.67:615.224.074

**Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Л.Е. Сипливая**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Применение метода ТСХ для определения дипиридамола в биологических жидкостях**

Дипиридамо́л (2,6'-Бис-[бис-(β-оксиэтил)-амино]-4,8-ди-N-пиперидино-пиримидо (5,4-d) пиримидин) (синонимы: курантил, персантин) – биологически активное вещество, широко применяющееся в медицинской практике. Дипиридамо́л проявляет коронарорасширяющее, антиагрегационное, антигипоксическое и иммуномодулирующее действие [2].

Данное вещество обладает достаточно высокой токсичностью для теплокровных организмов. В Российской Федерации за последние 10 лет описаны несколько случаев летального отравления людей при ошибочном завышении доз, а также при суицидальных попытках [1,3]. Широкое применение 2,6'-Бис-[бис-(β-оксиэтил)-амино]-4,8-ди-N-пиперидино-пиримидо (5,4-d) пиримидина, его высокая токсичность, наличие случаев летального отравления обуславливает необходимость изучения этого соединения в судебно-химическом отношении.

До настоящего времени остаются недостаточно разработанными вопросы идентификации 2,6'-Бис-[бис-(β-оксиэтил)-амино]-4,8-ди-N-пиперидино-пиримидо (5,4-d) пиримидина в объектах биологического происхождения [3,4].

Целью настоящего исследования является изучение возможности применения метода ТСХ для идентификации 2,6'-Бис-[бис-(β-оксиэтил)-амино]-4,8-ди-N-пиперидино-пиримидо (5,4-d) пиримидина в биологических жидкостях.

Объектом исследования явился дипиридамо́л, соответствующий требованиям ФСП, дополнительно очищенный путём перекристаллизации из спиртовых растворов, с температурой плавления 157-162°C.

Процесс хроматографирования осуществляли на пластинках «Силуфол» UV-254, «Сорбфил» и на пластинках «Силуфол» UV-254, обработанных вазелиновым маслом (модель обращенно-фазного сорбента с привитой фазой C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub>). Анализируемое вещество (2-5 мкг) наносили на линию старта хроматографических пластин в виде 0,02% раствора в спирте. В качестве подвижных фаз для нормальнофазного варианта хроматографирования рассмотрены отдельные органические растворители различной полярности, а также их двух- и трёхкомпонентные комбинации. При определениях в тонком слое обращенно-фазного сорбента рассматривались подвижные фазы, представляющие собой индивидуальные гидрофильные органические жидкости, воду и водные растворы кислотной и основной реакции, а также двухкомпонентные системы, состоящие из водного компонента и органического модификатора. В экспериментах использовали стеклянные хроматографические камеры с внутренним объёмом около 600 см<sup>3</sup>. Анализируемое вещество проявлялось на хроматограммах в виде жёлтого пятна. Критерием хроматографической подвижности дипиридамо́ла служила величина R<sub>f</sub>.

Установлено, что наиболее низкая хроматографическая подвижность дипиридамо́ла в тонких слоях нормальнофазного сорбента (пластины «Силуфол» UV-254 и «Сорбфил») наблюдается при использовании неполярных (низшие алканы, циклоалканы) и малополярных (галогенпроизводные низших алканов) элюентов, являющихся как отдельными веществами, так и их смесями. Среди монокомпонентных подвижных фаз средней и высокой полярности хроматографическая подвижность анализируемого соединения в нормальнофазных сорбентах возрастает в ряду ацетон < пропанол-2 < этанол < диоксан, однако значения R<sub>f</sub> не превышают 0,40. Более высокая активность дипиридамо́ла при использовании в качестве элюента диоксана, по-видимому, может объясняться образованием лабильных соединений между адсорбатом и элюентом. Увеличение хроматографической подвижности исследуемого вещества можно достичь при введении в среднеполярные и полярные элюенты ряда компонентов основного характера (концентрированный раствор аммиака, метиламин, диметиламин). Присутствие веществ основного характера позволяет повысить эффективность хроматографирования.

При хроматографировании в тонких слоях обращенно-фазного сорбента наименьшая хроматографическая активность дипиридамо́ла наблюдалась при использовании в качестве подвижной фазы воды. Введение различных органических модификаторов с гидрофильными свойствами приводило к росту значения R<sub>f</sub>. В наибольшей степени рост хроматографической подвижности дипиридамо́ла отмечался при использовании в качестве модификатора диоксана. Для всех рассмотренных модификаторов с увеличением их содержания в воде наблюдался рост хроматографической активности анализируемого соединения.

На основе проведённых исследований был определён круг подвижных фаз, обеспечивающих наиболее оптимальные условия хроматографирования дипиридамола методом ТСХ. Для процессов, осуществляемых в тонких слоях нормальнофазных сорбентов, такими подвижными фазами являлись ацетон – этилацетат – раствор аммиака 25% (6,8:3:0,2), ацетонитрил – этилацетат – раствор аммиака 25% (6,9:3,0:0,1) (хроматографирование на пластинках «Силуфол» UV-254), пропанол-2 – раствор аммиака 25% (99:1), этилацетат – спирт этиловый – раствор аммиака 25% (8,5:1:0,5) (хроматографирование на пластинках «Сорбфил»). Для процессов, осуществляемых в тонком слое обращеннофазного сорбента, такими подвижными фазами являлись диоксан – вода (8:2) и пропанол-2 – вода (8:2).

Рассмотрена возможность применения предложенных условий хроматографирования для идентификации дипиридамола в извлечениях из биологических жидкостей. Анализируемое вещество изолировали из его модельных смесей с кровью или мочой человека путём настаивания с 8% кислотой хлорной. После центрифугирования извлечений и экстракции дипиридамола из центрифугата хлороформом, хлороформное извлечение упаривали, остаток растворяли в определённом количестве спирта этилового и наносили на линию старта хроматографической пластины. Хроматографирование осуществляли в тонких слоях сорбентов с гидроксильной и модифицированной поверхностью параллельно со стандартом, используя оптимальные условия хроматографирования. Показано, что величина  $R_f$  дипиридамола, извлечённого из биологических объектов, во всех случаях совпадала с величиной  $R_f$  стандартного вещества. Предел обнаружения дипиридамола на пластинках составил 0,3–0,4 мкг.

Таким образом, изучено хроматографическое поведение дипиридамола в тонких слоях различных сорбентов и предложены оптимальные условия хроматографирования данного соединения.

Предложенные условия позволяют идентифицировать дипиридамол в извлечениях из биологических жидкостей на основе применения метода ТСХ.

#### Библиографический список

1. Смертельное отравление дипиридамолом / В.В. Зимнухов, Н.А. Бахарева, Е.Н. Травенко, А.В. Удалов // Судебно-медицинская экспертиза. - 1999. - Т. 42, № 3. - С. 34.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 13-е изд. / М.Д. Машковский. - Харьков: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 560 с.
3. Муравьева, Г.М. Судебно-химическое определение курантила и верапамила / Г.М. Муравьева, М.И. Дмитриченко // Судебно-медицинская экспертиза. - 1995. - Т. 38, № 1. - С. 21-23.
4. Стрелюк, А.Н. Качественное обнаружение дипиридамола / А.Н. Стрелюк // Фармация. - 1986. - Т. 36, № 3. - С. 76-77.

УДК 340.67:615.212.7.099.074:543.544

А.В. Киреева, А.Б. Вожева, С.М. Бахтина, В.Н. Куклин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Определение доксиламина при химико-токсикологических исследованиях

Огромное токсикологическое значение имеют снотворные средства, которые всё чаще стали использоваться в период наркотической абстиненции. Поскольку существующие препараты не отвечают ряду физиологических требований, а также в связи с ростом числа лиц, злоупотребляющих снотворными препаратами, постоянно ведутся поиски новых веществ по снотворной активности не уступающих, а по безопасности значительно превосходящих препараты сегодняшнего времени.

Были синтезированы вещества, в том числе донормил (доксиламин), обладающие мощным снотворным эффектом, сопоставимым с производными барбитуровой кислоты и бензодиазепина. Отравления этим препаратом, в том числе и со смертельным исходом, имеют место в судебно-медицинской практике, в связи с применением его больными в быту в период наркотической абстиненции, сильных болей разного происхождения. Нельзя не отметить тот факт, что наибольшее число отравлений по данным БСМЭ и наркодиспансеров Северо-Западного Федерального округа выявлено среди молодежи до 25 лет.

Цель исследования – разработка методики химико-токсикологического анализа биологических объектов на присутствие доксиламина.

Доксиламин является снотворным и седативным средством (блокатор гистаминовых  $H_1$ -рецепторов), по химической структуре относится к производным этаноламина. Препарат доксиламина сукцинат выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, и шипучих таблеток. При пероральном приёме максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2 ч после приёма таблеток, покрытых оболочкой, и через 1 ч после приёма шипучих таблеток. Доксиламина сукцинат подвергается метаболизму в печени, биодоступность составляет 80%. Период полувыведения составляет 10 ч. Около 60% активного вещества экскретируется в неизменном виде почками и выводится с мочой.

Изолирование доксиламина из лекарственных форм (таблетки, покрытые оболочкой, таблетки шипучие) и биологических жидкостей проводили методом прямой экстракции при разных pH раствора. Наибольшая степень экстракции была достигнута при использовании смеси растворителей хлороформ – изопропанол – гептан (50:17:37) при pH 9. Хлороформные извлечения упаривали до объёма 5 мл и проводили исследование.

Метод хроматографирования в тонком слое сорбента осуществляли на пластинках «Сорбфил ПТСХ-А-УФ» и «Силуфол-УФ-254». Исследование проводилось методом одномерной восходящей хроматографии в разных системах растворителей. Хроматографическая подвижность доксиламина определялась в сравнении с димедролом, нитразепамом и фенobarбиталом как наиболее часто используемыми снотворными средствами и необходимостью их отделения друг от друга. В качестве стандарта использовался раствор кофеина в хлороформе. Наилучшее разделение веществ с оптимальным значением  $R_f$  определяемого вещества наблюдалось на отечественных пластинках «Сорбфил» в системе растворителей хлороформ – ацетон (9:1), что подтверждено хроматографированием искусственной смеси доксиламина с другими снотворными препаратами.

При проведении хроматомасс-спектрометрии было установлено, что в спектре доксиламина, выделенного из таблеток, отсутствует пик молекулярного иона  $M^+$   $m/z$  210, но обнаружены ионы с массой  $m/z$  58, 59, 71, 77, 167, 182, 180, что совпадает с литературными данными.

Была исследована возможность использования ИК спектроскопии в анализе использованных в работе снотворных средств, и было установлено, что метод может быть использован только для вещественных доказательств таблеток доксиламина.

При исследовании доксиламина методом газожидкостной хроматографии на оборудовании фирмы “Hewlett Packard” США с пламенно-ионизационным детектором было установлено время удерживания 12,02 мин, отличающееся от времени удерживания димедрола, фенobarбитала и нитразепама.

Для сравнительного анализа доксиламина и других вышеперечисленных снотворных средств нами использовалась ультрафиолетовая спектрометрия. Были записаны спектры поглощения доксиламина, димедрола, нитразепама и фенobarбитала на спектрофотометре СФ-56 в пределах длин волн от 200 до 400 нм в разных растворителях: растворе кислоты хлороводородной 0,1 М, растворе натрия гидроксида 0,1 М и спирте. Спектры доксиламина, полученные в каждом из растворителей, мало отличаются от димедрола, нитразепама, фенobarбитала, поэтому данный метод может использоваться только для вещественных доказательств.

Анализируемое вещество даёт цветные и осадочные реакции с реактивом Марки, с кислотами серной и азотной концентрированными, с реактивами Драгендорфа и Зонненштейна.

Разработанные методы анализа были апробированы на биологических жидкостях экспериментальных животных – белых беспородных крысах массой тела 180-220 г. Доксиламин вводили внутривенно однократно по 480 мг/кг в виде водной взвеси с последующей водной нагрузкой. Через час производили забор крови, в течение суток собирали мочу.

Изолирование из крови и мочи проводили прямой экстракцией смесью растворителей хлороформ – изопропанол – гептан (50:17:33) при pH 9, которое устанавливали добавлением карбонатного буфера, и, как показано нами, обеспечивается 93% экстракция полученного соединения из биожидкостей. Полученные извлечения очищали методом тонкослойной хроматографии на пластинке «Сорбфил» в системе растворителей, указанной выше. Затем проводили элюирование зоны, в которой расположен препарат, спиртом и упаривали до объёма 5 мл. Результат очистки препарата подтверждался хроматографированием на другой пластинке “Silufol-UV-254” в системе растворителей бутанол – спирт этиловый – аммиака раствор 25% (5:1:1).

При исследовании препарата в биологических жидкостях методами газожидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии и УФ спектроскопии было установлено, что индексы удерживания, масс-спектры и УФ спектры, полученные для доксиламина, выделенного из крови и мочи, были идентичны спектрам анализируемых соединений, выделенных из лекарственных форм.

Для количественного определения доксиламина в биологических жидкостях нами были предложены 3 метода: УФ спектрометрия, газожидкостная хроматография, хроматодегситометрия.

Спектрофотометрическое определение доксиламина проводилось при длине волны 258 нм (максимум), и по калибровочному графику определялась концентрация доксиламина. Затем с учётом сделанных разведений вычислялось содержание доксиламина в биологических жидкостях. При этом средняя концентрация по результатам трёх опытов составляла 36,2 мг/мл доксиламина в крови и 80 мг/мл доксиламина в моче животных.

Хроматодегситометрическое определение доксиламина в биологических жидкостях осуществлялось с помощью видеодегситометра «ДенСкан», предназначенного для качественного и количественного анализа состава проб веществ и материалов в видимой области спектра и ультрафиолетовом свете при длинах волн 254 и 365 нм. Хроматографирование осуществляли на пластинках «Сорбфил УФ-254» в системе растворителей хлороформ – ацетон (9:1). Проявление хроматограмм проводилось при длине волны 254 нм. Количественное содержание доксиламина определяли по калибровочному графику. Расчёт концентрации доксиламина в биожидкостях с учётом сделанных разведений и взятых аликвот. Концентрация по результатам трёх опытов составила 34 мг/мл в крови и 78,3 мг/мл моче крыс.

Так как газожидкостная хроматография является самым распространённым методом анализа токсикологических соединений, метод хорошо оформлен теоретически и аппаратурно, были разработаны условия количественного анализа доксиламина методом ГЖХ. Для этого был использован метод внутренних стандартов. Сухие очищенные остатки извлечений из крови и мочи растворяли в спирте, в каждую пробу вводили одинаковое количество стандарта дифениламина (5 мг/мл в спирте).

Полученные растворы вводили в хроматограф, записывали хроматограмму и находили соотношение площадей пиков анализируемого вещества и стандарта.

Количественное содержание доксиламина в пробе определяли по калибровочному графику. Концентрация по результатам трёх опытов составила 35,1 мг/мл в крови и 79,9 мг/мл в моче крыс.

При сравнении результатов трёх методов можно говорить об их сопоставимости. Относительные погрешности определения каждым методом составляют: 0,84% для денситометрического метода, 0,68% для спектрофотометрического и 0,57% для газожидкостной хроматографии, т.е. результаты методов можно считать достоверными с вероятностью 95%.

Таким образом, на основании статистических данных препарат доксиламин может быть отнесён к объектам химико-токсикологического исследования. Изолирование из биологических жидкостей экстракцией смесью органических растворителей при pH 9. Тонкослойная хроматография, УФ, ИК спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, денситометрия, ГЖХ, цветные и осадочные реакции позволяют идентифицировать препарат доксиламин в биологических жидкостях и отличить его от других, наиболее часто используемых среди снотворных средств. Результаты данного исследования внедрены в практику химических отделений БСМЭ и наркодиспансеров.

#### **Библиографический список**

1. Веселовская, Н.В. Наркотики / Веселовская Н.В., Коваленко Н.И. - М., 2000. - 150 с.
2. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. - Изд. 2-е, доп./ Под ред. Ю.Л. Шевченко, А.Б. Арзамасцева, Д.А. Харкевич и др. - М.: Химия, 2002. - Т. 1. -384 с.
3. Дегтерев, Е.В. Применение количественной ТСХ в анализе лекарственных препаратов / Е.В. Дегтерев, Б.В. Тяглов // Количественная ВТСХ. Проблемы и их решение: семинар. - М.: Институт высокомолекулярных соединений РАН, 2002. - С. 18-19.
4. РЛС – Энциклопедия лекарств. - Издание 12-е, пер. и доп. / Под ред. Г.Л. Вышковского, Ю.Ф. Крылова. - М.: РЛС-2004, 2004. - 1440 с.

УДК 543.544

**Н.В. Комарова, А.П. Соломонова, Я.С. Каменцев, В.Г. Адамсон**

Научно-производственная фирма аналитического приборостроения «Люмэкс», г. Санкт-Петербург

#### **Использование капиллярного электрофореза для анализа водорастворимых витаминов в витаминных концентратах, смесях и БАД**

Витамины – низкомолекулярные органические соединения различной химической природы, необходимые для осуществления жизненно важных биохимических и физиологических процессов в живых организмах. Важнейшим классом являются водорастворимые витамины, при этом большинство из них представлено несколькими соединениями (витамерами), обладающими той или иной биологической активностью.

Традиционными методами анализа водорастворимых витаминов являются ВЭЖХ, флуориметрия и фотометрия. Целью данной работы была демонстрация возможностей метода капиллярного электрофореза (КЭ). В отличие от флуориметрии/фотометрии капиллярный электрофорез, как и ВЭЖХ, позволяет одновременно определять все контролируемые компоненты. В то же время преимущества КЭ над хроматографическими методами заключаются в его высокой эффективности, малом расходе реактивов, отсутствии хроматографических колонок.

Хорошая растворимость в водных и водно-органических растворах, а также относительно высокие содержания в концентратах и БАДах делают водорастворимые витамины подходящими объектами для разделения и анализа методом КЭ.

Целью настоящей работы было изучение возможности использования метода КЭ для разделения смеси витаминов – кислоты аскорбиновой (С), тиамин хлорида (В<sub>1</sub>), рибофлавина (В<sub>2</sub>), кислоты пантотеновой (В<sub>3</sub>), пиридоксина гидрохлорида (В<sub>6</sub>), пиридоксала (В<sub>6</sub>), кислоты никотиновой (В<sub>5</sub> кислота), никотинамида (В<sub>5</sub> амид), кислоты фолиевой (В<sub>9</sub>), биотина (Н), рутина и кверцетина (Р) (рис. 1-2).

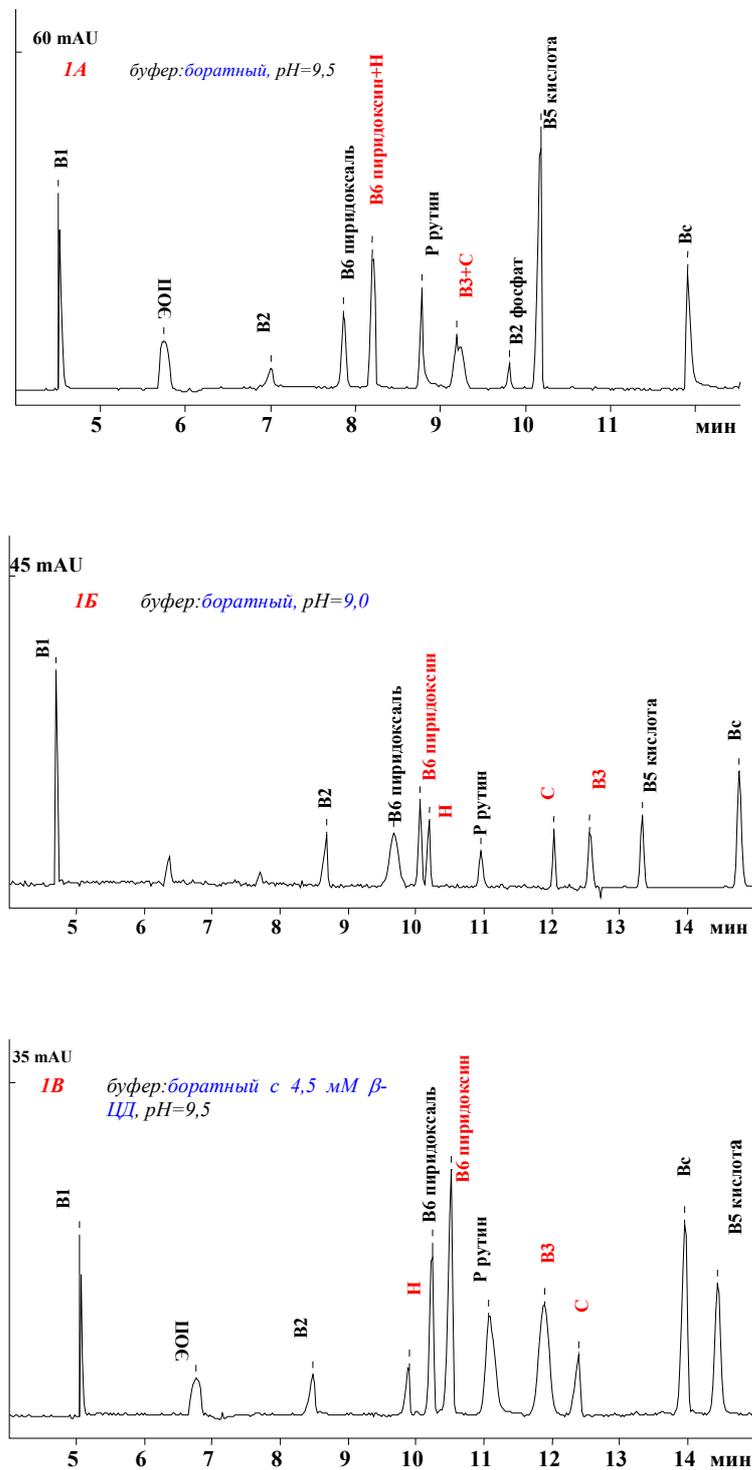


Рисунок 1 – Разделение водорастворимых витаминов методом КЗЭ. Капилляр – кварц, 50 мкм, 65/75 см. Напряжение – 25 кВ. Температура – 30°C. Детектирование – 200 нм

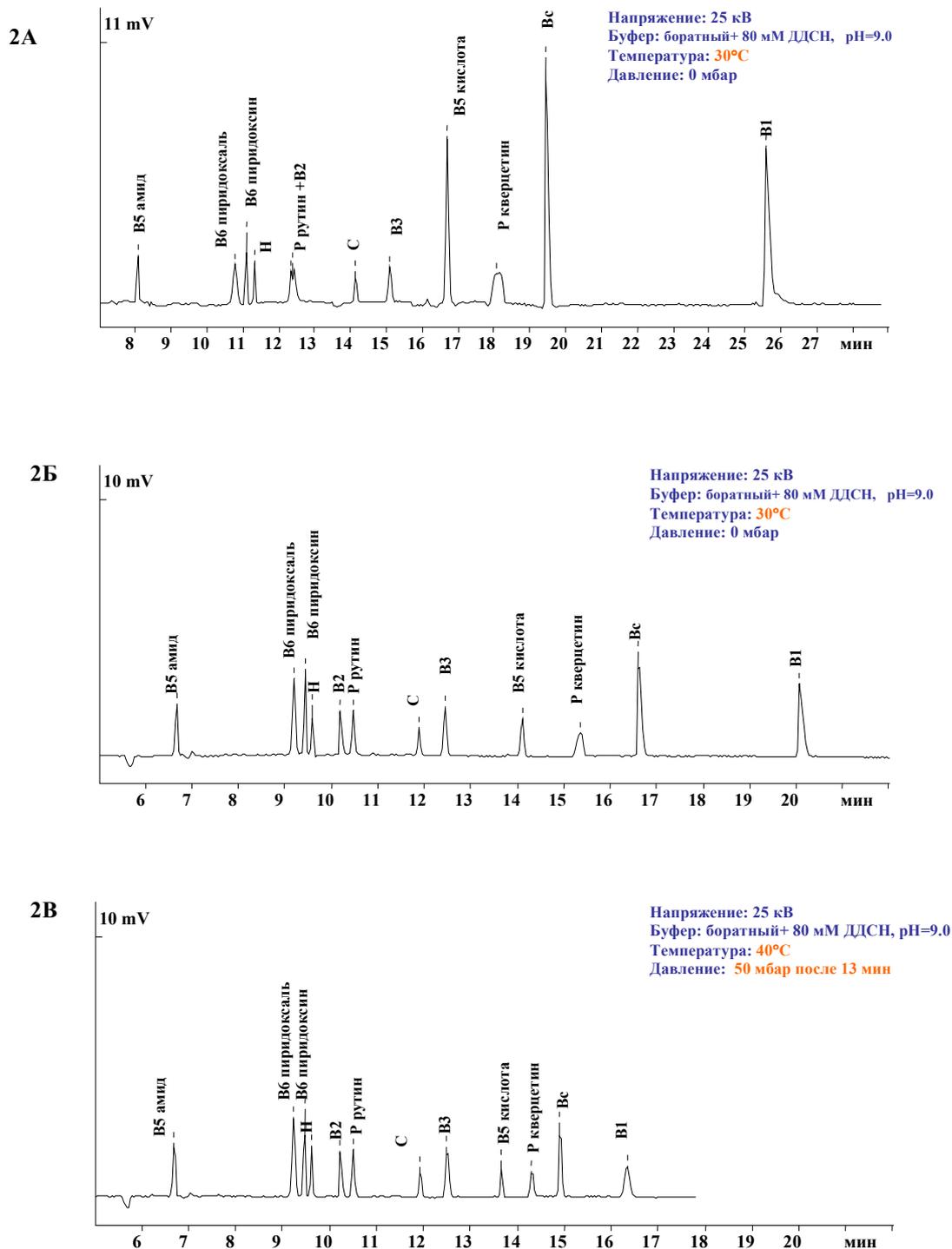


Рисунок 2 – Разделение водорастворимых витаминов методом МЭКХ. Капилляр – кварц, 50 мкм, 65/75 см. Ввод пробы – 600 мбархс. Детектирование – 200 нм

На модельной 12-ти компонентной смеси в варианте капиллярного зонного электрофореза (КЗЭ) оптимизировали природу и концентрацию ведущего электролита, величину рабочего напряжения, температуру, геометрию капилляра, что позволило в целом решить проблему разделения витаминов. В условиях эксперимента витамин В<sub>1</sub> существует в форме катиона и детектируется перед электроосмотическим потоком (ЭОП), витамин В<sub>5</sub> – никотинамид, являясь нейтральным, выходит в зоне нейтральных компонентов вместе с ЭОП и не может быть определён. Все другие витамины находятся в форме органических анионов, их зоны следуют за ЭОП согласно электрофоретическим подвижностям. Тем не менее, из-за близких электрофоретических подвижностей пары витаминов В<sub>6</sub>-пиридоксин/биотин и кислота аскорбиновая/кислота пантотеновая разделить не удалось (рис. 1А). Их разделение оказалось возможным лишь при снижении рН буфера (рис. 1Б) или при использовании в составе буфера добавок β-циклодекстрина (рис. 1В). В обоих случаях наблюдали увеличение общего времени анализа, а в случае с макроциклом – также инверсию пика, принадлежащего биотину, связанную с образованием им комплекса включения с β-циклодекстрином.

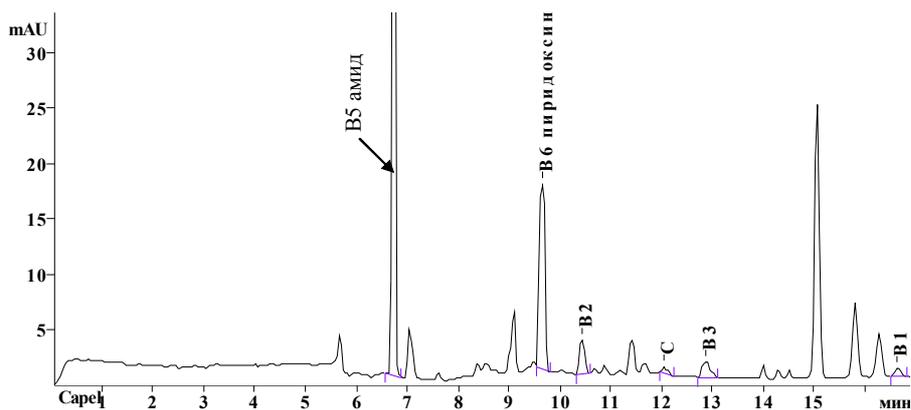
Переход от КЗЭ к более селективному и универсальному варианту капиллярного электрофореза – мицеллярной электрокинетической хроматографии (МЭКХ) – обеспечил полное разрешение как ионных, так и нейтральных компонентов анализируемой смеси при 80 мМ додецилсульфата натрия (ДДСН) в составе буфера (рис. 2А).

Возможность методики удалось расширить благодаря целому ряду технических решений прибора капиллярного электрофореза «Капель-105» (НПФ АП «Люмэкс»), а именно: высокоточному термостатированию капилляра в широком диапазоне температур (10-70°C), подаче контролируемого давления (до 99 мбар) и программируемому изменению длины волны детектирования в ходе анализа от 190 до 380 нм (рис. 2Б, 2В, табл. 1).

**Таблица 1 – Параметры МЭКХ-разделения ряда витаминов в присутствии и в отсутствие внешнего давления при анализе**

Витамин	0 мбар			50 мбар		
	Разрешение R (n,n+1)	Эффективность N (т.т.)	A <sub>s</sub> (0.1)	Разрешение R (n,n+1)	Эффективность N (т.т.)	A <sub>s</sub>
В <sub>5</sub> кислота	6,2	185000	0,88	6,0	506700	0,87
Кверцетин	5,9	58700	0,59	4,9	181200	0,93
Вс	21,9	202200	3,2	9,2	305100	1,36
В <sub>1</sub>	—	190100	4,5	—	95200	1,17

На этапе подготовки пробы (образцы витаминных концентратов и БАД) использовали экстракцию витаминов водным раствором натрия тетраборнокислого в присутствии сульфит-иона (рис. 3).



**Рисунок 3 – МЭКХ - анализ водорастворимых витаминов в БАД. Образец – PerFem Forte, навеска – 0,1 г, найдено – никотинамид (22,6 г/кг), В<sub>6</sub>-пиридоксин (7,1 г/кг), В<sub>2</sub> (2,4 г/кг), С (2,2 мг/кг), В<sub>3</sub> (2,4 г/кг), В<sub>1</sub> (2,5 г/кг). Другие условия аналогичны (рис. 2)**

Таким образом, для анализа водорастворимых витаминов можно использовать как зонный, так и мицеллярный варианты КЭ, тем не менее полное разделение 12 различных форм витаминов обеспечивает только

МЭКХ. При этом увеличение селективности разделения достигается повышением концентрации ДДСН в буфере (80 мМ), снижение времени анализа обеспечивается, с одной стороны, выбором рабочей температуры (40°C), а, с другой стороны, использованием в ходе анализа давления 50 мбар.

#### Библиографический список

1. Каменцев, Я.С. Анализ свободных форм водорастворимых витаминов в премиксах, витаминных смесях и добавках методом капиллярного электрофореза / Я.С. Каменцев, А.П. Соломонова, Н.В. Комарова // *Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии: Материалы II Международного симпозиума*. - Краснодар, 2005. - С. 35.
2. N.V. Komarova, A.P. Solomonova, Y.S. Kamentsev. CE analysis of water- and fat-soluble vitamins in fodders and food additives for poultry and livestock / 230<sup>th</sup> ACS National Meeting, Washington DC, 2005. - P. 215.

УДК 615.276:547.459.5-386:546.732

В.А. Компанцев, Л.П. Гокжаева, Л.И. Щербакова, А.А. Алябьев, Т.М. Васина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение взаимодействия глюкозамина гидрохлорида с ионами цинка в присутствии эриохрома чёрного Т спектрофотометрическим методом

Глюкозамин имеет несколько донорных атомов (атом кислорода гидроксогруппы и атом азота аминогруппы), способных к образованию хелатных комплексных соединений с ионами d-элементов – медью (II), никелем (II), железом (II), кобальтом (III), цинком и другими [1]. Ранее нами была предпринята попытка разработать методику количественного спектрофотометрического определения глюкозамина гидрохлорида на основе его комплекса с ионами никеля (II) в сильно щелочной среде [2]. Однако чувствительность этой методики оказалась недостаточной. Работой ряда авторов [3] было установлено, что оптическая плотность окрашенного комплекса о-гидроксигидрохинонфталейна с ионами палладия (II) уменьшается пропорционально возрастанию концентрации глюкозамина гидрохлорида. На основе этого был разработан высокочувствительный метод определения глюкозамина гидрохлорида и его аналогов. Недостатком предложенного метода является отсутствие о-гидроксигидрохинонфталейна в продаже в России и дороговизна солей палладия.

Поэтому изучили возможность замены этих реактивов на доступные и недорогостоящие. Выбор был остановлен на солях цинка и эриохроме чёрном Т, который образует комплексное соединение с цинком в интервале рН 9,5-10, с максимумом поглощения при 542 нм, отношение между цинком и реагентом в этих условиях соответствует 1:1. Спектры поглощения эриохрома чёрного Т и его комплекса с цинком приведены на рис. 1.

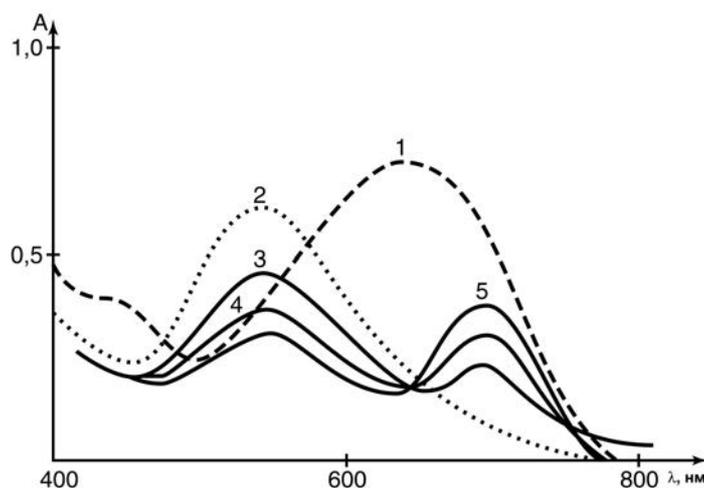
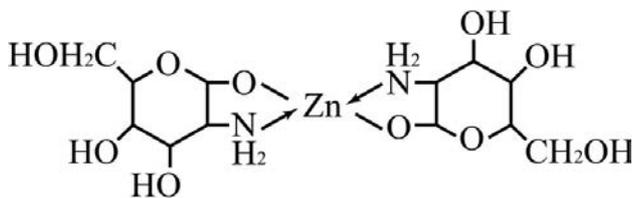


Рисунок 1 – Абсорбционные спектры: 1 – раствор эриохрома чёрного Т; 2 – комплекс эриохрома чёрного Т с ионами цинка; 3-5 – после добавления глюкозамина гидрохлорида к комплексу

При введении в раствор комплексного соединения раствора глюкозамина гидрохлорида наблюдается уменьшение оптической плотности комплекса, подчиняющееся линейной зависимости в пределах концентраций глюкозамина гидрохлорида 0,04-0,25 мг·мл<sup>-1</sup>. Объясняется уменьшение оптической плотности образова-

ем более прочного хелатного соединения цинка с глюкозаминном с соотношением цинк – глюкозамин (1:2) (рис. 2).



**Рисунок 2 – Формула хелатного соединения цинка с глюкозаминном**

Полученные результаты могут быть использованы, после соответствующей доработки, для разработки спектрофотометрической методики количественного определения глюкозамина гидрохлорида в субстанции и лекарственных формах.

#### **Библиографический список**

1. T. Yamaguchi, M. Jnone, K. Miyachi et al. Spectrophotometric Determination of Glucosamine and Its Analogus Amino Sugars with *o*-Hydroxyhydroquinonephthalein and Palladium (II) // *Analytical sciences*. - 2004. - Vol. 20. - P. 387.
2. Изучение комплексообразования глюкозамина гидрохлорида с ионами никеля (II) / В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова, Л.П. Гокжаева и др. // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов*. Пятигорск, 2005. – Вып. 60 - С. 235-236.
3. Алексеева, Ю.Е. Углеводные металлохелаты / Ю.Е. Алексеева, А.С. Бурлов, Ю.А. Жданов // *Российский химический журнал*. - 1996. – Т. XL(40). - № 4. - С. 155-160.

УДК 615.276'454.014.22.015.14

**Д.В. Компанцев, Т.Ф. Маринина, Х.Н. Гюльбякова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение степени и скорости высвобождения глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака из мази на различных основах**

Для восстановления функциональной активности суставов перспективным является применение хондропротекторов не только в виде пероральных лекарственных форм, но и наружных. Известно, что локальная терапия способна уменьшить потребность лекарств, применяемых системно. [1].

Болевой синдром является одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений остеоартроза, который купируется чаще всего одним из наиболее безопасных и быстродействующих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – диклофенаком натрия [2].

Целью настоящего исследования является выбор мазевой основы для создания мягкой лекарственной формы, содержащей в качестве хондропротектора глюкозамина гидрохлорид, а в качестве НПВС – диклофенак натрия.

С целью прогнозирования биологической доступности были изготовлены образцы мазей на различных мазевых основах и определена кинетика высвобождения из них глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака. Образцы мазей готовили на гидрофильных и эмульсионной основах. Концентрации глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака в мази избраны на основании данных литературы, а также с учётом терапевтических доз для перорального применения [3,4], которые составили 10 и 2% соответственно. Составы использованных мазевых основ приведены в табл. 1.

Для определения динамики высвобождения нами был использован метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Диализ осуществляли из 1 г мази, отбор проб в объёме 5 мл проводили через 30, 60, 90, 120 минут с восполнением диализной среды. В мазях на основах № 8 и № 10 наблюдалось расслоение, поэтому кинетику высвобождения из них действующих веществ не определяли. Содержание глюкозамина гидрохлорида в пробах диализата определяли меркуриметрически, используя в качестве титранта 0,01 моль/л раствор нитрата ртути (II) и в качестве индикатора дифенилкарбазид (ФСП 42-0068-2823-02). Содержание натрия диклофенака в пробах определяли методом УФ спектрофотометрии, измеряя оптическую плотность водного раствора при длине волны 276 нм (ВФС 42-3422-99).

Таблица 1 – Состав основ, используемых для приготовления мази с глюкозамина гидрохлоридом и натрия диклофенаком

Ингредиенты основы	№ основы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ПЭО 400			40,0	30,0				25,0	10,0	20,0
ПЭО 1500				70,0	70,0					50,0
ПЭО 6000			60,0							
Вода очищенная	75,0	30,0				80,0	80,0	25,0	52,5	
Глицерин	20,0				30,0	15,0	15,0	45,0	14,0	10,0
Эмульгатор Т2		10,0								
Вазелин		60,0								
Метилцеллюлоза	5,0								3,5	
Карбопол						5,0				
Ареспол							5,0	5,0		
Аэросил									20,0	20,0

Степень высвобождения глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака из образцов мазей представлена в табл. 2.

Таблица 2 – Степень высвобождения ингредиентов из образцов мазей, %

Время, мин	№ основы							
	1	2	3	4	5	6	7	9
	<i>Глюкозамина гидрохлорид</i>							
30	25,3	6,4	24,6	17,2	20,0	38,0	19,1	16,3
60	31,5	10,2	50,4	53,1	33,2	38,4	22,8	16,3
90	56,1	18,8	54,7	77,4	34,5	39,2	29,4	50,6
120	77,8	22,3	55,4	83,0	42,9	41,0	32,7	57,2
	<i>Натрия диклофенак</i>							
30	3,7	1,6	21,0	42,0	13,5	4,4	13,5	9,0
60	19,0	4,4	24,0	80,5	17,0	12,5	16,0	21,5
90	25,0	9,5	31,5	93,5	35,5	20,5	17,0	36,0
120	26,0	17,1	39,5	100,0	45,0	24,0	18,0	63,5

В результате проведенного эксперимента установлено, что максимальное высвобождение глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака обеспечивает мазевая основа, представляющая собой сплав ПЭО 1500 и ПЭО 400. За 120 минут диализа высвободилось 83% глюкозамина гидрохлорида и 100% натрия диклофенака от взятого для диализа количества.

#### Библиографический список

1. Муравьев, Ю.А. Фармакотерапия: Локальная терапия болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы / Ю.А. Муравьев // Фармац. вестн. – 2001. - № 28 (227). – С. 14.
2. Алексеева, Л.И. Фармакотерапия: Современные возможности терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева // Фармац. вестн. – 2002. - № 29 (268). – С. 12.
3. Компанцев, Д.В. Разработка мягких лекарственных форм нового препарата глюкозамина гидрохлорида / Д.В. Компанцев // Актуальные проблемы медицины и фармации: Материалы 63-й итоговой науч.-практ. конф. – Курск, 1998. - С. 203-204.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд. перераб. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2001. – Т. 2. – 608 с.

УДК 615.32.074:543

**Е.В. Компанцева, Т.Т. Лихота, О.М. Маркова, О.И. Попова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Стандартизация сбора адаптогенного действия

Применение растительных сборов позволяет защитить организм от различных экстремальных воздействий, таких как экологическое загрязнение окружающей среды, стрессовые состояния человека, последствия некоторых медикаментозных методов лечения. Природные компоненты не воспринимаются организмом человека как

чужеродные, в отличие от синтетических лекарственных препаратов, не отторгаются защитными системами и могут употребляться длительное время без каких бы то ни было осложнений и побочных эффектов.

В связи с этим представляют интерес сборы из лекарственного растительного сырья, содержащие биологически активные вещества, обладающие адаптогенными, тонизирующими, дезинтоксикационными, активирующими функции выделения и обмена веществ свойствами [1,2].

В состав анализируемого сбора входят: корни и корневища элеутерококка, родиолы, аралии, девясила, солодки; листья крапивы, шалфея, подорожника; цветки бессмертника; плоды рябины, шиповника, расторопши; трава хвоща; чага.

Сбор включает лекарственное растительное сырьё различных морфологических групп: листья, цветки, плоды, корни, корневища с корнями. Цвет сбора серовато-зелёный с ярко-жёлтыми, бурыми, оранжевыми и желтовато-белыми вкраплениями. В составе сбора встречаются цельные или частично разрушенные, но сохранившие свои внешние признаки части растений, которые можно легко определить невооружённым глазом. Учитывая тот факт, что в сборе находится в основном измельчённое сырьё, нами проведено подтверждение подлинности на основании микроскопического исследования.

Предложены методики обнаружения основных действующих веществ: сапонинов, дубильных веществ, глицирризиновой кислоты, флавоноидов и полисахаридов [3].

Для обнаружения сапонинов использована реакция, основанная на физических свойствах последних – проба на пенообразование. Других веществ, обладающих такой способностью, в растениях не встречается. Кроме того, использована реакция, основанная на химических свойствах сапонинов – осаждение ацетатом свинца.

Для обнаружения флавоноидов предложена реакция взаимодействия с алюминия хлоридом. Идентификацию полисахаридов предложено проводить по образованию хлопьевидного осадка в присутствии 95% спирта. Обнаружение дубильных веществ проведено по реакции, в которой они, как полифенольные соединения, образуют окрашенные комплексы с солями тяжёлых металлов.

Предложен ТСХ анализ ацетонового извлечения из сбора, в которое переходит преимущественно глицирризиновая кислота из корня солодки. Методика хроматографического анализа извлечения отличается хорошей воспроизводимостью ( $R_f$  идентифицируемого пятна –  $0,40 \pm 0,03$ ) и позволяет провести достоверную идентификацию глицирризиновой кислоты в сравнении со стандартным образцом.

Результаты количественного определения содержания дубильных веществ (перманганатометрический метод) и суммы флавоноидов в пересчёте на рутин (дифференциальная спектрофотометрия на основе реакции с алюминия хлоридом) в пяти образцах сбора, полученных из растительного сырья различных регионов РФ, представлены в табл. 1. При определении экстрактивных веществ в качестве экстрагента предложено использовать воду, так как предлагаемый сбор применяется в виде отвара.

Таблица 1 – Некоторые числовые показатели сбора

Номер серии сбора	Содержание дубильных веществ, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин, %	Содержание экстрактивных веществ, %	Влажность, %	Зола общая, %	Зола, нерастворимая в 10% хлороводородной кислоте, %	Частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, %	Частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм, %
1	3,06	0,843	36,4	12,8	10,8	4,6	9,2	4,5
2	2,58	0,865	35,9	14,3	9,4	3,8	8,4	3,4
3	2,32	0,670	41,2	14,8	8,2	3,5	8,0	6,0
4	3,08	0,577	34,7	13,5	10,1	4,1	7,9	4,8
5	2,46	0,609	34,8	13,6	8,2	3,3	8,2	3,7
<b>Предлагаемые числовые показатели для проекта ФСП</b>								
	Не менее 2,2%	Не менее 0,5%	Не менее 30%	Не более 15%	Не более 11%	Не более 5%	Не более 10%	Не более 6%

На основании изучения стабильности показателей качества в процессе хранения установлен срок годности предлагаемого сбора – 2 года.

Полученные данные положены в основу проекта ФСП на исследуемую фитокомпозицию.

#### Библиографический список

1. Конопля, А.И. Использование лекарственных препаратов растительного происхождения в качестве иммуномодуляторов / А.И. Конопля, Г.А. Дрозд, Н.Н. Кедровская // Фармация. - 1988. - Т. 37, № 2. - С. 17-19.
2. Моисеева, Г.Ф. Иммуностимулирующие полисахариды высших растений (обзор) / Г.Ф. Моисеева, В.Г. Беликов // Фармация. - 1992. - Т. 41, № 3. - С. 79-84.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - 336 с.

УДК 54.061(001.8)+658.56+54.062+615.45

**Я.Ф. Копытько, Т.А. Сокольская, Т.В. Сокур, Б.Г. Валентинов**

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

ООО «ТК Фарм», г. Москва

ФГУ Федеральный научный клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения Росздрава, г. Москва

### Разработка методики контроля качества суппозиторий «Безорнил»

Суппозитории «Безорнил» представляют собой комплексный препарат природного происхождения, который применяется в терапии геморроя, проявляет высокую активность в отношении воспалительных и травматических повреждений слизистой прямой кишки при отсутствии побочных эффектов. Состав суппозиторий разработан в соответствии с рекомендациями традиционной медицины Китая, компоненты (табл. 1) соответствуют требованиям Фармакопеи КНР [2-5].

Таблица 1 – Состав суппозиторий «Безорнил»

Название компонента	Количество на 1 суппозиторий, г
Жемчуг	0,002
Искусственный безоар	0,006
Искусственный мускус (мускон)	0,0005
Борнеол	0,0295
Каламин (ZnCO <sub>3</sub> )	0,19
Женьшень ложного корень	0,03
Галлы китайские	0,021
Экстракт красавки жидкий	0,051
Смесь глицеролов жирных кислот (глицеролов моностеарата и монолаурата)	1,17

Жемчуг состоит в основном из карбоната кальция, содержит неорганические элементы (кремний, натрий, магний и др.), аминокислоты (аланин, глицин, аргинин и др.). Жемчуг стимулирует процесс грануляции поверхности раны, обладает выраженным местным анальгетическим эффектом, способен уменьшать время кровотечения, что имеет большое значение в терапии геморроя.

Искусственный безоар является заменителем натурального безоара (*Calculus bovis*)<sup>1</sup> известного и ценного средства традиционной китайской медицины. Спрос на безоар достигает 200 тонн в год, тогда как годовые объёмы производства натурального безоара не достигают одной тонны. В связи с этим китайские фармацевты создали экстракорпоральный (т.е. культивированный вне тела животного, с использованием биохимических технологий) безоар. Работа по созданию искусственных заменителей редких препаратов традиционной медицины (мускус, сырьё из тигра, медвежья желчь и т.д.) ведётся в Китае уже давно. Искусственный экстракорпоральный безоар был создан вслед за разработкой искусственного мускуса, заменяющего природный препарат. Разработка искусственного экстракорпорального безоара велась на Уханьской биохимической фармацевтической фабрике в течение 11 лет. Искусственный безоар по своим свойствам и составу не отличается от натурального. Так же как и натуральный препарат, он содержит билирубин, желчные кислоты (холевую и дезоксихолевую) и их соли, холестерол, эргостерол, лецитин, витамин Д, неорганические элементы: кальций, натрий, железо, калий, медь, магний, фосфор. Безоар обладает значительным анальгетическим, спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным, иммунокорригирующим действием.

<sup>1</sup> Безоар – камневидное образование в желудке жвачных животных (Прим. ред.)

*Искусственный мускус* полностью соответствует природному мускусу – секрету мускусной железы самцов кабарги. В состав мускуса входят такие соединения, как мускон, мускопиридин, гидроксимускопиридины А и В, производные андростана, жирные кислоты, полипептиды и др. Мускус – эффективное противовоспалительное средство.

Субстанция *борнеола синтетического* состоит из смеси борнеола и изоборнилацетата, оказывает выраженное бактериостатическое действие в отношении золотистого стафилококка, гемолитического стрептококка типа В, зеленящего стрептококка, пневмококка и кишечной палочки, с успехом широко применяется в гнойной хирургии при лечении рожистого воспаления, острого мастита, флегмоны, фурункула, абсцессов. В опытах *in vitro* также было доказано, что борнеол оказывает обезболивающее и антисептическое действие.

*Каламин* – минерал природного происхождения (смитсонит), относящийся к карбонатам. Основным компонент каламина, водонерастворимый карбонат цинка (содержит не менее 40% ZnO в пересчёте на высушенный препарат), абсорбирует секрет, выделяемый при повреждении слизистых оболочек, а также обладает антисептическим, вяжущим, обволакивающим действием, уменьшает образование гнойного отделяемого и оказывает защитное действие при повреждениях. Экспериментальное изучение антимикробного действия каламина показало, что каламин препятствует росту синегнойной, кишечной и тифозной палочек.

*Женьшень ложного корень (Panax pseudoginseng Wall.)* содержит эфирное и жирное масла, гликозиды, сапонины, углеводы и др. вещества; оказывает общетонизирующее и стимулирующее действие.

*Галлы китайские (Galla chinensis)* образуются на ветвях сумаха (*Rhus semialata Murr.*), при отложении яиц тли (*Aphis chinensis*), содержат до 80% галлотаннина. Применяются в качестве вяжущего и местного противовоспалительного средства, а также для остановки кровотечений.

*Экстракт красавки жидкий* содержит до 1,6% алкалоидов группы атропина. Показан как спазмолитическое и болеутоляющее средство при заболеваниях, сопровождающихся спазмами гладкой мускулатуры органов брюшной полости.

Для стандартизации препарата были разработаны методики, предусматривающие критерии подлинности и количественное определение основных компонентов.

Установление подлинности препарата предложено проводить с помощью качественных реакций и методом ТСХ на хроматографических пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-А» размером 10×10 см, испытываемые растворы наносят на пластинку полосой длиной 10 мм, стандартные – в виде точки. Высота подъёма фронта растворителей – до конца пластинки, после чего её вынимают и высушивают на воздухе при комнатной температуре до удаления растворителей. Подлинность борнеола устанавливается методом ГЖХ.

### 1) Каламин

1 суппозиторий помещают в стаканчик, прибавляют 20 мл воды и нагревают на водяной бане до расплавления основы. К полученной смеси прибавляют 4 мл раствора кислоты хлороводородной – наблюдается выделение пузырьков газа (карбонат-ион).

5 суппозитория помещают в стаканчик, прибавляют 15 мл кислоты серной 50% и кипятят на плитке в течение 5 мин. Охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр (испытываемый раствор А). 2 мл испытываемого раствора А дают реакции подлинности на цинк (ГФ XI).

На фильтровальную бумагу с помощью капилляра наносят каплю 8 М раствора натрия гидроокиси. Кончик пипетки не отнимают до тех пор, пока не появится пятно диаметром в несколько миллиметров. Пятно обводят по периферии капилляром с раствором дитизона; образуется оранжевое пятно. В центр пятна помещают каплю испытываемого раствора А, образуется характерное красное пятно (цинк).

*Количественное определение.* 5 суппозитория помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл кислоты хлороводородной разведенной. Содержимое колбы нагревают на электроплитке при температуре кипения смеси и постоянном перемешивании в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Коническую колбу ополаскивают 15 мл воды, промывные воды фильтруют через тот же фильтр и присоединяют к раствору в мерной колбе. Объём раствора в мерной колбе доводят до метки водой и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят во вторую мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки водой и перемешивают. 15 мл полученного раствора переносят в коническую колбу для титрования, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 90 мл воды и 50 мг индикаторной смеси кислотного хром чёрного специального и титруют 0,05 М раствором трилона Б до изменения окраски от вино-красного до фиолетового или зелёно-фиолетового. 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,004069 г ZnO.

Содержание каламина (А, г) в одном суппозитории в пересчёте на ZnO вычисляют по формуле:

$$A = \frac{100 \cdot 100 \cdot 0,004069 \cdot V}{5 \cdot 10 \cdot 15},$$

где V – объём титранта, мл.

Содержание каламина в одном суппозитории в пересчёте на цинка оксид (ZnO) должно быть не менее 0,070 г.

### 2) Женьшень ложного корень

6 суппозитория помещают в коническую колбу с притёртой пробкой, прибавляют 25 мл спирта этилового 70%, нагревают на водяной бане до расплавления основы и встряхивают в течение 5 мин. Затем колбу помещают в холодильник на 30 мин (температура – 5-8°C), после чего фильтруют через бумажный складчатый фильтр. Получают 5-8 мл извлечения (испытуемый раствор Б).

К 1 мл раствора Б прибавляют 6 мл воды и интенсивно встряхивают, должна образоваться обильная пена (сапонины).

На стартовую линию хроматографической пластинки наносят 20 мкл (0,020 мл) испытуемого раствора Б и хроматографируют в смеси растворителей н-бутанол – аммиака водного раствор концентрированный (16:4). Зоны адсорбции обнаруживают опрыскиванием 10% раствором кислоты серной концентрированной в спирте этиловом 95% с последующим нагреванием при температуре 110°C. На хроматограмме должны обнаруживаться от 3 до 5 зон фиолетового или серо-фиолетового цвета от линии старта до  $R_f$  около 0,4 (гинзенозиды женьшеня).

### 3) Галлы китайские

К 2 мл раствора Б прибавляют 1 мл раствора железа хлорида (III), должно появиться тёмно-синее окрашивание (фенольные вещества).

На стартовую линию хроматографической пластинки наносят 20 мкл (0,020 мл) испытуемого раствора Б и 1 мкл (0,002 мл) 0,1% спиртового раствора галловой кислоты и хроматографируют в смеси растворителей толуол – этилацетат – кислота уксусная ледяная (5:4:1). После высушивания пластинку рассматривают в УФ свете с длиной волны 365 нм. На хроматограмме галловой кислоты обнаруживается зона серого цвета с  $R_f$  около 0,31. На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зоны серого цвета на уровне стандарта галловой кислоты ( $R_s$  около 1,0), с  $R_s$  около 0,8 и растянутая от линии старта до  $R_s$  около 0,6. Допускается обнаружение зоны светлого цвета с  $R_s$  около 1,2 (галлы китайские).

### 3) Экстракт красавки жидкий

12 суппозитория помещают в коническую колбу, прибавляют 50 мл 10% кислоты серной, нагревают на водяной бане до расплавления основы и встряхивают в течение 5 мин. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный складчатый фильтр. Полученный раствор помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл 30% раствора натрия гидроксида (при образовании взвеси не фильтруют) и 50 мл хлороформа и встряхивают в течение 5 мин. Хлороформное извлечение отделяют, помещают в круглодонную колбу и выпаривают с помощью вакуумного роторного испарителя. Сухой остаток растворяют в 2 мл спирта этилового 95% (испытуемый раствор В).

На хроматографическую пластинку в виде точек наносят 40 мкл (0,040 мл) испытуемого раствора В и 2 мкл спиртового 0,1 раствора атропина сульфата и хроматографируют в системе н-бутанол – аммиака водного раствор концентрированный (16:4). После высушивания пластинку опрыскивают реактивом Драгендорфа. На хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения должны обнаруживаться зоны оранжевого цвета с  $R_f$  около 0,5 (атропин).

### 4) Борнеол

На хроматограммах испытуемого раствора для количественного определения борнеола должны присутствовать пики двух веществ – изоборнилацетата и борнеола (рис. 1). Пик борнеола должен соответствовать по времени удерживания пику на хроматограмме СО. Порядок выхода, времена удерживания, относительные времена удерживания компонентов в минутах: изоборнилацетат (около 4 мин), борнеол (около 4,5). Содержание борнеола в смеси, определённое методом нормализации площадей пиков, составляет не менее 50%.

*Количественное определение:* 5 суппозитория помещают в коническую колбу, прибавляют 25 мл этилацетата, нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 50°C до расплавления, закрывают пробкой и встряхивают в течение 5 мин. Охлаждают в холодильнике при температуре 5-8°C, затем фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл. Фильтр с содержимым помещают обратно в коническую колбу, приливают 25 мл этилацетата, встряхивают в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют в ту же мерную колбу. Колбу и воронку промывают несколькими миллилитрами этилацетата, который присоединяют к основному извлечению, пока объём в колбе не будет доведён до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят до метки этилацетатом, перемешивают (испытуемый раствор).

Приготовление раствора СО: 0,03 г (точная навеска) борнеола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 10 мл этилацетата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят до метки этилацетатом и перемешивают.

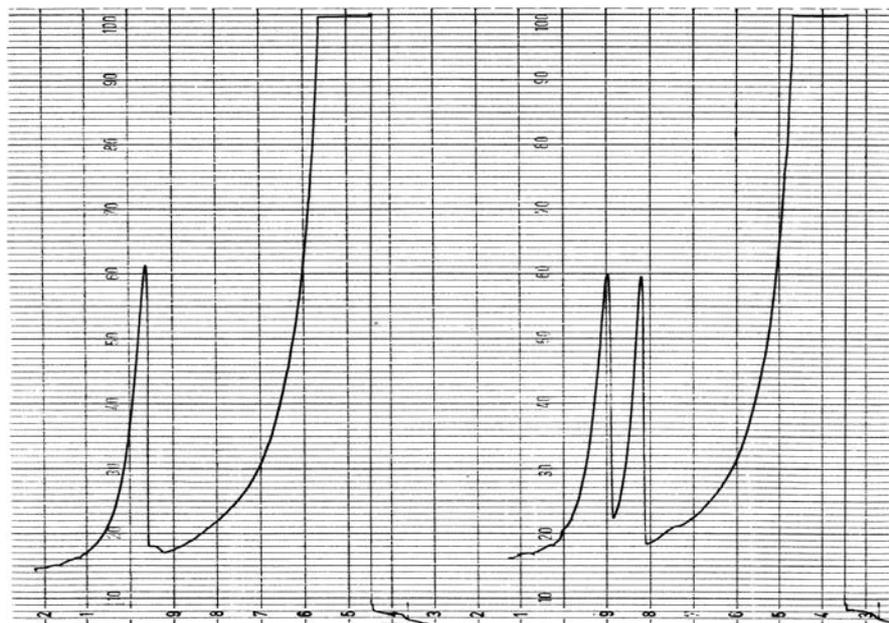


Рисунок 1 – Хроматограммы РСО борнеола (слева) и испытуемого раствора (справа)

*Условия хроматографирования.* Хроматограф газовый с пламенно-ионизационным детектором; колонка стеклянная длиной 250 см, внешний  $\varnothing$  – 5 мм, внутренний  $\varnothing$  – 3 мм, заполненная 3% силиконом OV-210 на Хроматоне N-Super. Температура термостата колонки программируемая: 70°C в течение 2 мин, затем повышение до 90°C со скоростью 3°/мин, повышение до 110°C со скоростью 15°/мин. Температура испарителя и детектора – 200°C. Скорость газа-носителя (азот) – 30 см<sup>3</sup>/мин, расход водорода – 30 см<sup>3</sup>/мин, воздуха – 600 см<sup>3</sup>/мин. Объем вводимой пробы – 1 мкл (измерение проводят не менее 3 раз). Время анализа – около 10 мин.

Содержание X в граммах борнеола в одном суппозитории вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 1 \cdot \eta}{S_0 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 10},$$

где S – среднее значение площади пиков борнеола на хроматограммах испытуемого раствора; S<sub>0</sub> – среднее значение площади пиков борнеола на хроматограмме раствора СО борнеола; 5 – количество суппозитория; m<sub>0</sub> – масса навески СО борнеола, г; η – чистота стандарта борнеола, %.

Содержание борнеола в одном суппозитории должно быть не менее 0,26 г.

Для подтверждения достоверности результатов анализа выполнен тест «Пригодность хроматографической системы»: хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику борнеола на хроматограмме СО борнеола, должна быть не менее 8000 теоретических тарелок [1];
- коэффициент разделения пиков, рассчитанный для пиков изоборнилацетата и борнеола, должен быть не менее 1,5;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пиков борнеола, должно быть не более 3%.

Относительная погрешность отдельной варианты предложенной методики не превышает ±3%.

Разработанная методика включена в проект нормативной документации на суппозитории «Безорнил».

#### Библиографический список

1. Гишон Ж., Гийемен К. Количественная газовая хроматография для лабораторных анализов и промышленного контроля. В 2 т. / Гишон Ж., Гийемен К. - М.: Мир, 1991. - Т. 1. - С. 29-30.
2. Фармакопея КНР. – 2001 – Т. 1. - С. 13-14.
3. Korean Version of Chinese Drug Encyclopedia / Kim C. M., Shin M. K., Ahn D. K., Lee K. S. - Jung-Dam Press, Seoul, 1998. - 2304 p.

4. Lin D.L., Chang H.C., Huang S.H. Characterization of allegedly musk-containing medicinal products in Taiwan // *J. Forensic Sci.* – 2004. - Vol.49(6) – P. 1187-1193.
5. Yuan H. Pharmacological action of cultured calculus bovis // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* - 1991. - Vol.16(2). – P. 105-108, 128.

УДК 543.544 + 615.00

П.В. Кузнецов, А.С. Сухих, Е.А. Гуров

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

### Разделение полифенольного комплекса чаги на полисахаридных гелях перешитого типа

Хорошо известно, что фармацевтические препараты чаги («Бефунгин», «Бин-Чага» и др.) активны при лечении желудочно-кишечных заболеваний, применяются в качестве симпатомиметических средств в терапии онкозаболеваний. Сегодня качество этих препаратов оценивается по содержанию в них полифенольного комплекса, в котором определяют свободные фенолы [1], углеводы.

С другой стороны, этот полифенольный комплекс (точная структура которого неизвестна до сих пор) принято считать, по данным Шивриной и соавт. [2], высокополимерной гуминоподобной чаговой кислотой (ГЧК). Поэтому вполне естественно применять для его изолирования из фармацевтических препаратов чаги методы химии гуминовых веществ [3]. Обычно классическая схема изолирования гуминовых кислот (ГК) включает щелочную экстракцию их из природного сырья (0,1 М натрия гидроксид), осаждение ГК минеральными кислотами при pH 1-2 и дополнительную очистку субстанции различными хроматографическими методами (гель-фильтрация, ионообменная и аффинная хроматографии и др.).

Однако среди гель-фильтрующих материалов в химии ГК агарозные носители типа CL, а также сефадекс LH-20, имеющие дополнительно перешитые (эпихлоргидрин и др.) типы матриц, системно не изучались. Тем не менее, агароза 4% (перешитая, Кемотекс, Эстония) и её CL аналоги до сих пор ключевые носители для аффинной хроматографии. *Сефадекс LH-20* в последнее время также применяется в этом виде хроматографии [4]. Он обладает мощным обессоливающим эффектом, работает в среде органических растворителей, нашёл широкое применение для выделения и очистки различных природных соединений (флавоноиды, дубильные вещества и др.).

В настоящей работе впервые изучено разделение ГЧК, выделенной из *Inonotus obliquus* трёхкратной щелочной экстракцией и пересаживанием (0,1 М кислотой хлороводородной), на агарозе 4% (АГ-4) и сефадексе LH-20 (СФД-20, Pharmacia, Швеция) в режиме гель-фильтрации (элюент – вода дистиллированная). Для хроматографирования использовали колонку типа “Pinosol” с объёмом геля 30 мл. Скорость хроматографирования – 0,15 мл/мин, объём фракций – 1 мл, объём пробы ГЧК – 1 мл щелочного экстракта. Детектирование полученных фракций после дополнительного разведения (1:20 или 1:50) проводили на приборе СФ-26 (Россия) при 260 нм. УФ спектры пиковых фракций регистрировали известным способом (в области 230-340 нм).

Хроматографический профиль гель-хроматограмм ГЧК представлен на рис. 1. Как и ожидалось, полученные УФ спектры имели вид пологих кривых, без выраженных максимумов и минимумов (рис. 2).

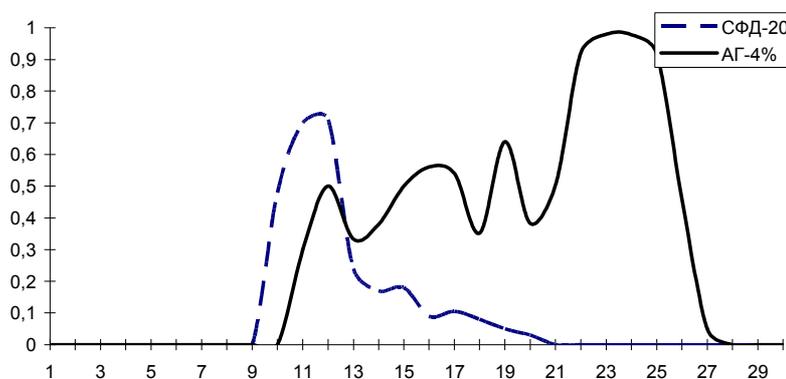


Рисунок 1 – Гель-хроматографический профиль ГЧК на сефадексе LH-20, и агарозе – 4%

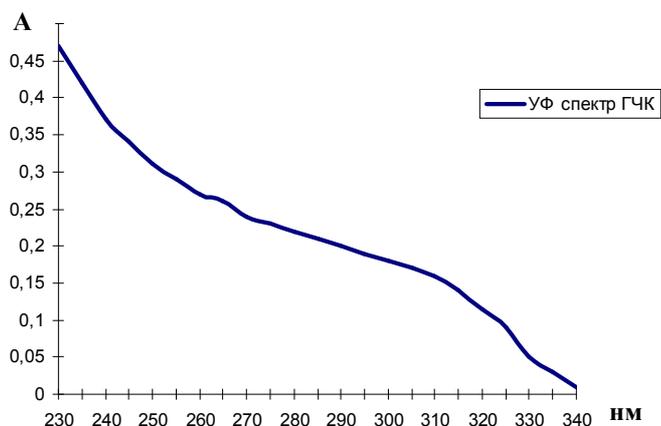


Рисунок 2 – Типичный УФ спектр ГЧК

Полученные данные показали (см. рис. 1), что на геле АГ-4 преобладали «низкомолекулярные» фракции в зоне 20-30 мл, в то время как на *СФД-20* эффект разделения практически отсутствовал – концентрированная фракция достаточно быстро выходит в зоне 10-15 мл. Добавка к исследуемому образцу ГЧК 0,1 М раствора ЭДТА практически не меняет профиль хроматографирования на *СФД-20*, но приводит к резкому концентрированию фракций на АГ-4 (в зоне 10 – № 5 мл).

Таким образом, реальным гель-хроматографическим эффектом обладает только АГ-4, «ячеистость» полимерной матрицы которой, по нашему мнению, дополняется циклическим 3,6-ангидро-фрагментом молекулы, отсутствующим у декстрановых гелей (*СФД-20*). Резкое изменение хроматографического профиля АГ-4 после добавки комплексона приводит к мысли о важном значении минорных количеств ионов металлов  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  и  $\text{Mn}^{+2}$  в этих процессах. Безусловно, что более углублённое исследование в этом направлении, особенно с иными вариантами перешивок для адсорбентов аффинного типа [4], весьма перспективно и актуально.

#### Библиографический список

1. Беликов, В.Г. Совершенствование способов контроля сырья чаги / В.Г. Беликов, Е.А. Калашикова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2004. - С. 144-145.
2. Шиврина, А.Н. К вопросу о природе и происхождении водорастворимого пигментного комплекса, образуемого трутовым грибом Чага / А.Н. Шиврина, Е.В. Ловягина // Биохимия. - 1959. - Т. 25. - Вып. 1. - С. 67-72.
3. Janoc, P. Separation methods in chemistry of humic substances / P. Janoc // J. Chromatog. A. - 2003. - V. 983. - P. 1-18.
4. Кузнецов, П.В. Эпоксиактивированные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ / П.В. Кузнецов. - Кемерово: Кузбассвузиздат, 2002.

УДК 615.284'322:635.21].074:543.062

И.Я. Куль

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Определение количественного содержания биологически активных веществ в овицидном препарате «Пуролат-Бингсти» из проростков картофеля

В настоящее время нашел применение жидкий овицидный препарат «Пуролат-Бингсти» из проростков картофеля, применяемый в ветеринарии в качестве антигельминтного средства. Ранее нами установлено наличие в нем биологически активных веществ: гликоалкалоидов, аминокислот, флавоноидов, полисахаридов [1]. Проведено определение сухого остатка и плотности.

В настоящей работе проведена оценка препарата «Пуролат-Бингсти» по количественному содержанию указанных биологически активных веществ.

#### Определение суммы аминокислот

10 мл препарата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили водой до метки. К 3 мл этого раствора в мерной колбе вместимостью 50 мл прибавляли 1 мл 0,25% раствора натрия карбоната, 2 мл 1% раствора нингидрина в спирте этиловом 95% и нагревали 10 мин на кипящей водяной бане. Охлаждали и доводили водой до метки.

Параллельно в другую мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 3 мл раствора СО кислоты глутаминовой (0,05%) и поступали, как указано выше.

Измеряли оптическую плотность полученных растворов на фотоколориметре при длине волны 590 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды очищенной.

Содержание суммы аминокислот (X) в пересчёте на кислоту глутаминовую рассчитывали по формуле [1]:

$$X = \frac{A_x \times 0,00003 \times 50 \times 100 \times 100}{A_0 \times V \times 10} \quad [1],$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора СО кислоты глутаминовой;  $V$  – объём препарата, взятый для анализа, мл.

**Определение суммы флавоноидов**

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 3 мл препарата, 1 мл 2% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95%, 1 кап. (20 мкл) кислоты уксусной разведенной и оставляли на 50 мин. Полученный раствор доводили до метки спиртом этиловым 95%. Раствором сравнения служил 1 мл препарата, приготовленный аналогичным образом, без добавления алюминия хлорида.

Параллельно готовили раствор 1 мл 0,05% СО рутина с теми же реактивами.

Расчёт содержания суммы флавоноидов (X) проводили по формуле [2]:

$$X = \frac{A_x \times m_0}{A_0 \times V} \quad [2],$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора СО рутина;  $m$  – навеска СО рутина, взятая для приготовления раствора, г;  $V$  – объём препарата, взятый для анализа, мл.

**Определение суммы полисахаридов**

К 10 мл препарата прибавляли 10 мл спирта этилового 95%, полученный осадок отфильтровывали через взвешенный фильтр, высушивали и взвешивали. По разности определяли массу суммы полисахаридов.

Расчёт суммы полисахаридов вели по формуле [3]:

$$X = \frac{m \times 100}{V} \quad [3],$$

где  $m$  – масса суммы полисахаридов, г;  $V$  – объём препарата, взятый для анализа, мл.

**Определение суммы гликоалкалоидов**

10 мл препарата (точную навеску) помещали в колбу, подщелачивали раствором аммиака (индикатор фенолфталеин), подогревали на водяной бане до 70-80°C и переносили выпавший осадок на фильтр. Осадок 4-5 раз промывали водой, подщелоченной аммиаком, фильтр с осадком подсушивали и гликоалкалоиды экстрагировали спиртом этиловым при кипении (общим объёмом 50-60 мл). Спиртовой экстракт гликоалкалоидов помещали во взвешенную выпарительную чашку, выпаривали раствор, высушивали сухой остаток и взвешивали [2]. Расчёт содержания суммы гликоалкалоидов проводили по формуле [4]:

$$X = \frac{m \times 100}{a} \quad [4],$$

где  $m$  – масса суммы гликоалкалоидов, г;  $a$  – масса препарата, взятая для анализа, г.

Результаты проведенных исследований приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Оценка качества антигельминтного препарата, %**

<b>Критерии качества</b>	<b>Результаты испытаний</b>
Сумма аминокислот	0,33
Сумма полисахаридов	0,29
Сумма алкалоидов	0,01
Сумма флавоноидов	0,022

Таким образом, разработаны методики количественного анализа, позволяющие определять сумму аминокислот, флавоноидов, полисахаридов и гликоалкалоидов в овицидном препарате «Пуролат-Бингсти».

#### **Библиографический список**

1. Куль, И.Я. Изучение химического состава овицидного препарата «Пуролат-Бингсти» из проростков картофеля / И.Я. Куль // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов.* - Пятигорск, 2005. – Вып. 60. - С. 244-245.
2. Экспериментальное исследование липидов из надземной части картофеля в качестве противоожогового средства / В.Н Сыров, З.А. Хушбактова, Т.Г. Жмырко и др. // *Хим.-фармац. журн.* – 1994. - № 4. - С. 47-49.
3. *Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР.* - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - 336 с.

УДК 615.242'453.014.47.07:665.3

**В.Н. Купянская, А.А. Талдыкина**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Получение и исследование соединения включения облепихового масла с $\beta$ -циклодекстрином**

Облепиховое масло зарекомендовало себя как одно из эффективных лекарственных средств для лечения ран, ожогов, химических поражений кожных и слизистых покровов, лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2,3]. Однако для создания сложных противоязвенных средств оно является мало приемлемым, так как плохо совместимо с водорастворимыми лекарственными средствами. В связи с этим актуальным является создание твердой лекарственной формы облепихового масла, более удобной для применения и сочетающейся с другими веществами.

Имеются различные возможности изменения агрегатного состояния и физико-химических свойств лекарственных веществ. Одним из таких способов является получение соединений включения (СВ) с различными веществами, в том числе с  $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД). Описаны СВ ретинола, рыбьего жира [1].

Поэтому целью данной работы явилось изучение способов получения СВ облепихового масла и его концентрата.

Для клатратообразования нами использован  $\beta$ -ЦД, квалификации «химически чистый», и образцы облепихового масла (ФС 42-1730-95), концентрата масла облепихового (ФС 42-3192-95), предоставленные заводом «Алтайвитамины», г. Бийск.

Для выбора методики получения СВ мы провели сравнение методик соосаждения и растирания. По первой методике раствор облепихового масла в изопропанол смешивали с водно-изопропаноловым раствором  $\beta$ -ЦД в соотношении масло облепиховое –  $\beta$ -ЦД (1:5). Смесь помещали на встряхиватель и взбалтывали в течение 3 часов. После отстаивания смеси на дне колбы выпадал осадок. Осадок промывали трижды по 100 мл водой. Полученный осадок отжимали между фильтровальной бумагой и помещали в сушильный шкаф при температуре 35°C на 6 часов. Выход составлял 45-50%. В полученном продукте при газохроматографическом контроле остатков изопропанола не обнаружено.

Для увеличения содержания действующих веществ, в том числе каротиноидов, нами был использован концентрат облепихового масла. Методика получения СВ концентрата облепихового масла с  $\beta$ -ЦД была аналогичной.

Вторым методом получения был метод растирания. Для этого в ступку отвешивали навески облепихового масла или концентрата и  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:5 и растирали до получения однородной массы. Полученный продукт представлял собой однородную сыпучую массу, растворимую в диметилформамиде и диметилсульфоксиде. При взбалтывании с водой образует опалесцирующий раствор.

Исследование СВ проводили методами ИК и УФ спектрофотометрии. В спектре поглощения концентрата облепихового масла и СВ в ИК области наблюдается сдвиг полос поглощения масла, соответствующих карбонильному поглощению: 1172, 1388, 1432, 1724  $\text{см}^{-1}$ . Эти данные показывают, что образование СВ происходит за счёт взаимодействия карбонильных групп масла с гидроксильными группами  $\beta$ -ЦД.

Одинаковый характер спектров поглощения в УФ области позволяет использовать такую же методику определения  $\beta$ -каротина в СВ, как и в облепиховом масле.

Около 0,075 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют при тщательном перемешивании в спирте этиловом, предварительно подогретом до 35-45°C. После охлаждения содержимого колбы до 20°C объём раствора в колбе доводят спиртом этиловым до метки, тщательно перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используется тот же растворитель.

Содержание сумм каротиноидов в препарате в пересчёте на  $\beta$ -каротин в мг% (X), вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 50 \times 1000}{a \times 2500},$$

где  $A$  – оптическая плотность раствора испытуемого образца;  $a$  – навеска в г;  $2500 - E_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения  $\beta$ -каротина в спирте при длине волны 450 нм.

Результаты определения  $\beta$ -каротина в СВ представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание  $\beta$ -каротина в соединениях включения

Состав соединения включения	Метод получения	Содержание $\beta$ -каротина, мг%
$\beta$ -ЦД с маслом облепиховым	Соосаждения	19,0±1,0
$\beta$ -ЦД с концентратом масла облепихового	Соосаждения	50,0±1,0
$\beta$ -ЦД с маслом облепиховым	Растирания	30,5±1,5
$\beta$ -ЦД с концентратом масла облепихового	Растирания	80,5±1,5

Приведённые результаты показывают, что СВ, полученные методом растирания, содержат относительно большие количества  $\beta$ -каротина. Кроме того, их получение не требует дополнительных растворителей и даёт больший выход конечного продукта.

Для оценки стабильности облепихового масла в соединениях включения образцы СВ облепихового масла хранили в течение года при температуре 20°C. Критерием стабильности служило изменение содержания  $\beta$ -каротина.

Методика изучения состояла в следующем. СВ в полиэтиленовых пакетах помещали в тёмное место для хранения. Образцы анализировали через каждые 30 суток. Изменение содержания каротиноидов достигало не более 2 мг%. Таким образом, полученное соединение является достаточно стабильным.

#### Выводы

1. Показано, что при растирании  $\beta$ -ЦД с облепиховым маслом или концентратом облепихового масла образуются СВ.
2. Содержание  $\beta$ -каротина в СВ облепихового масла составило 19,0±1,0 мг%, концентрата облепихового масла 80,5±1,5 мг%.
3. Установлено, что при хранении в течение года наблюдается незначительное снижение содержания каротиноидов.

#### Библиографический список

1. Получение и использование соединения включения рыбьего жира с  $\beta$ -циклодекстрином / Е.В. Компанцева, М.В. Гаврилин, А.М. Куянцева и др. // Фармация. - 1992. - № 5. - С. 29-32.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - 14-е изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский. - М.: ООО «Новая волна», 2001, Т. 2. - С. 98, 105.
3. Циммерман, Я.С. Действие масла облепихи на некоторые патологические механизмы и течение язвенной болезни / Циммерман Я.С., Михайловская Л.В. // Клиническая медицина. - 1987. - № 2. - С. 77-83.

УДК 615.451.16.074:543.544.943.3

А.Г. Курегян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Выбор условий ТСХ анализа настойки лимонника китайского

Действующими веществами лимонника является сумма лигнанов дибензоциклооктадиенового ряда, обладающая тонизирующими и адаптогенными свойствами. В лимоннике содержится около 10 лигнанов, основной из них – схизандрин. В плодах лимонника и других частях растения найдены его аналоги схизандрол, дезоксисхизандрин,  $\alpha$ -схизандрин,  $\beta$ -схизандрин,  $\gamma$ -схизандрин,  $\delta$ -схизандрин,  $\epsilon$ -схизандрин, псевдо- $\gamma$ -схизандрин [1,2].

Одним из критериев оценки качества препаратов является определение подлинности фармакологически активных компонентов. Японская фармакопея для идентификации лигнанов в плодах лимонника рекомендует проводить ТСХ анализ в системе растворителей этилацетат – гексан – ледяная уксусная кислота (10:10:1) с последующим УФ детектированием пятен [3]. Н.И. Супруновым с соавторами предложен ряд хроматографических методик для определения действующих веществ в плодах лимонника, а также в настойке. Авторы предлагают проводить хроматографирование извлечения из семян и настойки из семян лимонника в тонком слое сор-

бента с применением силикагеля в системе растворителей хлороформ – петролейный эфир (5:1) и этилацетат – петролейный эфир (1:15), детектирование при 254 нм и кислотой серной [4]. Для подтверждения присутствия в препарате лигнанов семян лимонника American Herbal Pharmacopoeia, *Shisandra berry* в качестве подвижной фазы регламентирует использование системы растворителей толуол – этилацетат – ледяная уксусная кислота (70:33:3). Детектирование в УФ свете при 254 нм, фронт растворителя – 5,5 см. На хроматограмме должны наблюдаться четыре пятна с  $R_f$  0,32; 0,36; 0,62 и 0,67, соответствующие схизандролу А, схизандролу В, схизандрину А и схизандрину В, соответственно [5].

В ходе эксперимента в качестве образцов использовались настойка семян лимонника и хлороформное извлечение из семян лимонника. С целью освобождения как настойки, так и извлечения из семян от жирного масла проводили очистку образцов путём элюирования хлороформом на колонке с алюминия оксидом. В работе были использованы две системы растворителей: 1) толуол – этилацетат – ледяная уксусная кислота (70:33:3); 2) этилацетат – гексан – ледяная уксусная кислота (10:10:1).

На первом этапе необходимо было установить оптимальное количество извлечения, наносимого на хроматограмму. С этой целью на хроматографические пластинки «Сорбфил УФ-254» размером 10×15 последовательно наносили 2, 4 и 6 мкл настойки и хлороформного извлечения из плодов лимонника. Пластинки хроматографировали в системах 1 и 2 с перемещением фронта растворителей 10 и 5,5 см и последующим УФ детектированием. Было установлено, что для обеих систем и с перемещением фронта подвижной фазы 10 и 5,5 см оптимальное количество наносимого образца – 4 мкл, которое и было использовано в дальнейших исследованиях.

Далее целесообразно было выяснить, при каком перемещении фронта растворителей 10 или 5,5 см, а также в какой системе наступает максимальное разделение лигнанов. Для этого на пластинки «Сорбфил УФ-254» размером 10×15 наносили по 4 мкл настойки и хлороформного извлечения из плодов лимонника, хроматографировали в системах 1 и 2. Когда фронт растворителей проходил 10 и 5,5 см, пластинки вынимали, сушили на воздухе и просматривали в УФ свете при 254 нм. На пластинках с перемещением фронта растворителей – 10 см для системы толуол – этилацетат – ледяная уксусная кислота (70:33:3) наблюдалось три чётких пятна с  $R_f$  0,78; 0,82; 0,92, а на пластинке для системы этилацетат – гексан – ледяная уксусная кислота (10:10:1) – четыре с  $R_f$  0,83; 0,87; 0,92; 0,94. После детектирования пластинок с перемещением фронта подвижной фазы 5,5 см для системы 1 – три пятна с  $R_f$  0,60; 0,66; 0,87. Для системы 2 – четыре пятна с  $R_f$  0,57; 0,64; 0,70; 0,80. На основании проведённых предварительных исследований были выбраны следующие условия хроматографирования:

- система растворителей: этилацетат – гексан – ледяная уксусная кислота (10:10:1);
- количество наносимого образца (настойка) – 4 мкл;
- перемещение фронта растворителя – 5,5 см;
- в качестве свидетеля рекомендуется использовать 4 мкл хлороформного извлечения из плодов лимонника.

На хроматограмме должно наблюдаться четыре пятна на уровне пятен свидетеля с  $R_f$  0,62±0,02; 0,66±0,02; 0,72±0,02; 0,87±0,02.

#### **Библиографический список**

1. Супрунов, Н.И. Идентификация и изучение распределения лигнанов в плодах лимонника китайского *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill / Н.И. Супрунов, И.В. Ветлугина // *Фармация*. - 1972. - № 3. - С. 34-37.
2. Самойленко, Л.И. Содержание лигнанов в лимоннике китайском / Л.И. Самойленко, Н.И. Супрунов // *Растительные ресурсы*. - 1974. - № 1. - С. 75-81.
3. *Фармакопея Японии XIV*. - С. 1035.
4. Супрунов, Н.И. Стандартизация препаратов лимонника китайского / Н.И. Супрунов, Л.И. Самойленко // *Фармация*. - 1975. - № 2. - С. 35-37.
5. Степанов, А.С. Определение подлинности препарата «Элима» / А.С. Степанов, Р.А. Степанова // *Фармация*. - 2003. - № 1. - С. 10-13.

УДК 615.2/3:616-008.84].099.074:543.062

**Д.С. Лазарян, Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова, М.Г. Цыбулина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Разработка методик анализа буторфанола, дифенгидрамина и прометазина в крови и моче с помощью тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии**

В последние годы наблюдается значительный рост отравлений лекарственными препаратами, в том числе морфином и его производными, дифенгидраминам, производными фенотиазина. Судебно-медицинские эксперты испытывают затруднения в диагностике комбинированных отравлений. Значение химико-токсикологичес-

ких исследований для диагностики отравлений лекарственными веществами как в клинической, так и в судебно-медицинской практике неоспоримо [1,2].

Целью данной работы явилось сравнительное изучение предлагаемых методик изолирования буторфанола, дифенгидрамина и прометазина из биологических жидкостей и проверка пригодности разработанных ранее способов идентификации и количественного определения [3].

Для реализации поставленной цели проводили изолирование из модельных смесей мочи, содержащей буторфанола – 6 мг, дифенгидрамина и прометазина – по 10 мг, используя следующую методику: к 50 мл мочи добавляли 10% раствор аммиака до значения pH 10 и экстрагировали смесью хлороформ – н-бутанол (9:1) дважды порциями по 30 мл в течение 5 мин. Извлечения объединяли, фильтровали через натрия сульфат безводный и испаряли до сухого остатка при комнатной температуре. Сухие остатки растворяли в 3 мл спирта этилового и исследовали с помощью методик ТСХ и ВЭЖХ [2]. Параллельно проводили извлечение из контрольной пробы мочи, не содержащей изучаемые вещества.

Анализ методом ТСХ проводили на пластинках «Сорбфил» в оптимальных системах растворителей: S<sub>1</sub> – циклогексан – толуол – диэтиламин (75:15:10); S<sub>2</sub> – хлороформ – н-гексан – аммиак 25% (70:20:5); S<sub>3</sub> – метанол – аммиак 25% (100:1,5). Для обнаружения исследуемых веществ хроматограмму обрабатывали раствором кислоты серной 0,05 М, а затем реактивом Драгендорфа в модификации по Мунье. Основными критериями при выборе подвижной фазы являлись разделение буторфанола от дифенгидрамина и прометазина, расположение их пятен в оптимальной хроматографической зоне и воспроизводимость результатов. Для разделения дифенгидрамина и прометазина нами выбрана система растворителей: S<sub>4</sub> – хлороформ – ацетон – аммиак 25% (50:50:1). Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Значения hR<sub>f</sub> изучаемых веществ в оптимальных системах растворителей

Вещества	Значения hR <sub>f</sub> в оптимальных системах растворителей				Предел обнаружения, мкг
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>	
Буторфанол	44	35	80	52	2
Дифенгидрамин	80	76	71	42	4
Прометазин	75	77	67	81	1

Использование всех систем растворителей позволяет разделить буторфанол, дифенгидрамин и прометазин и отделить их от соэкстрактивных веществ из мочи.

Часть спиртового раствора извлечения из мочи хроматографировали в описанных ранее [3] условиях на микроколонном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» производства ЗАО «Эконова». В аналогичных условиях получали хроматограммы смеси стандартных растворов буторфанола, дифенгидрамина, прометазина и хроматограммы спиртового извлечения из контрольной пробы мочи. Наблюдало совпадение времени удерживания пиков на хроматограмме испытуемого раствора с временем удерживания пиков буторфанола, дифенгидрамина и прометазина на хроматограмме раствора стандартного образца. Количественное определение проводили по формуле:

$$X = \frac{S_{исп} \cdot C_{ст} \cdot V}{S_{ст} \cdot a} \cdot 100 \%$$

где S<sub>исп</sub>, S<sub>ст</sub> – площадь пика буторфанола, дифенгидрамина и прометазина на хроматограмме испытуемого раствора и на хроматограмме раствора стандартного образца; C<sub>ст</sub> – концентрация стандартного образца буторфанола, дифенгидрамина и прометазина, г/л; а – концентрация буторфанола, дифенгидрамина и прометазина в моче, г/л; V – объём спирта этилового, взятого для растворения сухого остатка.

Средние результаты количественного определения в извлечениях из мочи (n=6, P=95%) составили для буторфанола – 62,2±3,2%, для дифенгидрамина – 68,3±3,8%, для прометазина – 78,3±4,2%.

Изолирование буторфанола, дифенгидрамина и прометазина из крови проводили по методике [4] солянокислого гидролиза с последующей экстракцией смесью хлороформ – н-бутанол (9:1) и предложенной нами методике щелочного гидролиза. 10 мл крови подщелачивали 50% раствором натрия гидроксида до значения pH 13 и смесь нагревали на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Полученный гидролизат охлаждали до комнатной температуры и дважды экстрагировали смесью хлороформ – н-бутанол (по 20 мл) в течение 5 мин. Извлечения объединяли, испаряли до сухого остатка при комнатной температуре. Сухие остатки растворяли в 3 мл спирта этилового и проводили анализ по вышеописанным ТСХ и ВЭЖХ методикам. Параллельно хроматографировали извлечения из контрольных образцов крови, не содержащей изучаемые пре-

параты. На ТСХ хроматограммах извлечений из крови наблюдали зоны адсорбции, соответствующие по значениям  $R_f$  и окраске зонам адсорбции буторфанола, дифенгидрамина и прометазина. В контрольных образцах крови на ТСХ хроматограммах окрашенных пятен не обнаружено.

ВЭЖХ хроматограммы извлечений из крови содержали по 3 пика, соответствующих по времени удерживания пикам буторфанола, дифенгидрамина и прометазина на хроматограммах растворов рабочих стандартных образцов. Количественные расчёты проводили по приведенной выше формуле.

Средние результаты количественного определения буторфанола, дифенгидрамина и прометазина в извлечениях из крови представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Результаты количественного определения изучаемых веществ в извлечениях из крови ( $n=6$ ,  $P=95\%$ ), %**

Вещество	Способ гидролиза пробы крови	
	солянокислый гидролиз	щелочной гидролиз
Буторфанол	27,7±3,5	35,2±2,8
Дифенгидрамин	11,8±2,1	45,5±3,6
Прометазин	13,2±1,5	76,6±4,3

Как следует из полученных данных, для изолирования изучаемых веществ из крови целесообразно использовать щелочной гидролиз. Предложенные методики хроматографического анализа позволяют разделить, обнаружить и количественно определить буторфанол, дифенгидрамин и прометазин в моче и крови при их совместном присутствии в одной пробе.

#### **Библиографический список**

1. Царёв, Н.И. К вопросу о газохроматографическом методе анализа алкалоидов опия и димедрола при их совместном присутствии / Н.И. Царёв, В.И. Царёв, Л.Г. Воронкова // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы Российской Федерации: Материалы V Всерос. съезда судебных медиков. – Москва-Астрахань, 2000. – С. 359-360.
2. Судебно-медицинская экспертиза отравлений наркотическими веществами, психотропными средствами и алкоголем / Под ред. Г.М. Харина, Ю.П. Калинина // Материалы совещания судебно-медицинских экспертов, наркологов и криминалистов с участием правоохранительных органов. – Казань, 2001. – 96 с.
3. Химико-токсикологический анализ буторфанола хроматографическими методами / Д.С.Лазарян, Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. - С. 245-247.
4. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание: Методические указания / Под общ. ред. Б.Н. Изотова. - М., 1989. - 122 с.

УДК 615.276:547.459.5].07:543.062

**В.Н. Леонова, А.Э. Дерхо, Д.В. Компанцев, О.Г. Струсовская**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Валидационная оценка методик количественного определения глюкозамина сульфата в гранулах**

Глюкозамина сульфат широко используется в медицине как противоартрозное средство. Показаниями к применению данного средства являются различные заболевания опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы и др.).

Для осуществления промышленного выпуска нового отечественного лекарственного препарата (гранул) необходимо разработать нормативную документацию, которая бы соответствовала современному уровню стандартизации. В соответствии с международными требованиями аналитические методы, применяемые для идентификации и количественного определения лекарственного вещества, должны подвергаться валидации. В качестве объектов исследования были использованы гранулы различного состава, содержащие такие ингредиенты как: кетопрофен, ивы экстракт сухой, лопуха экстракт сухой, березы экстракт сухой, глюкозамина сульфат и вспомогательные вещества (пектин, сахар, кислота лимонная и др.).

Методики количественного определения глюкозамина сульфата основаны на УФ спектрофотометрическом определении препарата методом Эльсона-Моргана (таблетки глюкозамина гидрохлорида ФСП 24-03141478-01, «Дона» саше НД 42-4975-95) (метод 1) и по определению оптической плотности продукта взаимодействия глюкозамина сульфата с раствором нингидрина (капсулы «Хондро» НД 42-12027-01) (метод 2).

Анализ проводили по критериям: специфичность, точность (правильность), воспроизводимость [1].

Специфичность метода – это возможность однозначной идентификации активного вещества в присутствии других ингредиентов и вспомогательных веществ [2]. Для этого анализировали плацебо лекарственной формы

методом Эльсона-Моргана. Все ингредиенты и вспомогательные вещества в концентрациях, соответствующих концентрациям в исследуемых гранулах, не имеют полос поглощения в аналитической области (530 нм). Таким образом, ингредиенты и вспомогательные вещества не влияют на результаты определения глюкозамина сульфата в гранулах.

Точность (правильность) определяли на модельных смесях, приготовленных с количественной точностью и содержащих все компоненты лекарственного препарата. В работе приведены данные, полученные при исследовании гранул следующего состава:

Глюкозамина сульфата	0,5
Сахара	0,25
Пектина	0,25
Кетопрофена	0,05
Лимонной кислоты	0,02

Был поставлен трёхуровневый эксперимент по 3 опыта на каждом уровне. Диапазон возможного варьирования количества анализируемого вещества в лекарственной форме составляет  $0,5 \pm 0,05$  г. Статистическую обработку результатов количественного определения глюкозамина сульфата в гранулах по двум методам проводили согласно ГФ XI, результаты эксперимента приведены в таблице.

Табличный критерий Стьюдента, при  $P=95\%$  и  $f=8$ , имеет значение 2,36. Так как  $t_{\text{выч}} < t_{\text{таб}}$  для метода 1 и  $t_{\text{выч}} > t_{\text{таб}}$  для метода 2, следовательно, гипотеза  $\mu - x/\neq 0$  может быть отвергнута только для метода 1, а аналитический метод 2 отягощён систематической ошибкой, относительная величина ( $\delta$ ) которой составляет 2,73.

Таблица 1 – Данные сравнительной метрологической оценки двух методов анализа

Метод	$\mu$	$\bar{x}, \%$	$S^2$	S	$\Delta x$	$\epsilon$	$t_{\text{выч}}$	$F_{\text{выч}}$	F таб
1	100	99,51	0,860	0,927	1,75	2,19	1,67	13,21	6,03
2	100	97,27	11,359	3,370	3,54	3,64	2,31		

Воспроизводимость аналитического метода выражается величиной стандартного отклонения S, дисперсией  $S^2$ , доверительным интервалом ( $\Delta x$ ) [1].

Сравнение значений вычисленного критерия Фишера  $F_{\text{выч}}$  (13,21) с табличным  $F(P, f_1, f_2)=6,03$ , найденным при  $P=99\%$ , показало, что различие значений дисперсий двух методов может быть признано достоверно значимым, так как сохраняется неравенство  $F_{\text{выч}} > F(P, f_1, f_2)_{\text{табл}}$  [3]. Следовательно, нельзя сделать заключение о близкой воспроизводимости двух методов, а метод 1 является более воспроизводимым, чем метод 2.

Таким образом, с помощью валидации установлено, что предлагаемые методы являются специфичными. Метод Эльсона-Моргана является правильным (точным), более воспроизводимым и не отягощён систематической ошибкой. Следовательно, этот метод может быть использован для количественного определения гранул с глюкозамина сульфатом.

#### Библиографический список

1. Арзамасцев, А.П. Проект ОФС «Валидация фармакопейных методов» / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Ю.Я. Харитонов // Вестник научного центра экспертизы и гос. контроля лек. средств. – 2002. - № 1. – С. 28-30.
2. Северцева, О.В. Валидация аналитических методов контроля качества таблеток экстракта из листьев боярышника / О.В. Северцева // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 6 Междунар. съезда. – СПб., 2002. – С. 294-299.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. – 336 с.

УДК 615.322:615.072:615.45

А.В. Ложкин, Б.К. Котовский, Е.И. Саканян, А.А. Красильщиков

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Применение стандартного образца кумарина для анализа донника лекарственного травы, сухого экстракта и препаратов на его основе

В результате фитохимического анализа донника лекарственного травы было установлено, что преобладающим в сумме кумаринов, являющихся одной из основных групп действующих веществ данного растения, является 2H-1-бензопиран-2-он (лактон цис-о-коричной кислоты) [2]. Это соединение было предложено ис-

пользовать в качестве стандартного образца (СО) для анализа данного вида лекарственного растительного сырья, сухого экстракта и препаратов [3].

С целью усовершенствования ранее предложенных методов анализа указанных объектов и приведения их в соответствие с рекомендациями ВОЗ для доказательства наличия и количественного определения этой группы БАВ был использован СО кумарина.

Использовали донника лекарственного траву, заготовленную в 2004 году в Боковском районе Ростовской области. Сухой экстракт из травы донника, таблетки на его основе и жидкий экстракт были получены по технологии, разработанной на кафедре технологии лекарств и фитопрепаратов СПХФА. СО кумарина был получен методом синтеза с последующей очисткой и определением основных показателей качества.

Определение товароведческих показателей сырья, в т.ч. определение потери в массе при высушивании, проводили в соответствии с ГФ XI (вып. 2, стр. 285) [1].

Для разработки методики определения подлинности сырья, экстрактов и таблеток использовали ТСХ на пластинках *Сорбфил*. Подбор системы растворителей, позволяющей провести элюирование и последующее разделение суммы кумаринов, осуществлялся с использованием трёх вариантов:

- 1) *n*-бутанол – кислота уксусная концентрированная – вода (4:1:5);
- 2) бензол – этилацетат (1:2);
- 3) эфир петролейный – этилацетат (2:1).

В результате оптимальной оказалась смесь, состоящая из эфира петролейного и этилацетата (2:1). При хроматографировании извлечений из донника лекарственного травы, сухого и жидкого экстрактов и таблеток «Мелилотин» сумма кумаринов была представлена в виде четырёх пятен. Их детекцию осуществляли в УФ свете при длине волны 254 нм. Пятна СО кумарина и аналогичного соединения, содержащегося в извлечениях, имели одинаковую флуоресценцию (фиолетовая) и одинаковое значение  $R_f$  0,18. Полученные результаты подтвердили необходимость и целесообразность применения СО для доказательства подлинности.

Было предложено проводить количественное определение суммы кумаринов в пересчёте на стандартный образец кумарина. Извлечение готовилось с использованием спирта этилового. В качестве раствора сравнения использовали этот же растворитель. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре *СФ-2000* при длине волны 275 нм, соответствующей максимуму поглощения кумарина в УФ области спектра. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца кумарина.

Расчёт количественного содержания суммы кумаринов ( $X$ ) (в процентах) в пересчёте на кумарин (2Н-1-бензопиран-2-он) проводили по формуле:

$$X = \frac{A_X \times 25 \times 100 \times m_{СТ}}{A_{СТ} \times m \times l \times (100 - w)}$$

где:  $A_X$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_{СТ}$  – оптическая плотность раствора стандартного образца кумарина;  $m$  – масса навески сырья;  $m_{СТ}$  – масса навески стандартного образца кумарина;  $w$  – потеря в массе сырья при высушивании.

Полученные данные представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты количественного определения суммы кумаринов с использованием стандартного образца кумарина**

№ п/п	Оптическая плотность исследуемого раствора	Оптическая плотность раствора стандартного образца	Содержание суммы кумаринов, %	Метрологические характеристики
1	0,65	0,37	2,46	$x_{cp}=2,46$ $s_x=0,005$ $T=2,78$ $\Delta x=0,01$ $\varepsilon=0,4\%$
2	0,67	0,38	2,46	
3	0,65	0,38	2,47	
4	0,67	0,38	2,47	
5	0,65	0,37	2,46	

Анализ данных, представленных в таблице, показал, что использование стандартного образца позволяет получить достаточно точные результаты.

#### **Выводы**

1. Проведены оценка качества донника лекарственного травы, сухого экстракта, таблеток «Мелилотин» и жидкого экстракта по показателю «Подлинность» (кумарины) и количественное определение кумаринов в донника лекарственного траве с использованием стандартного образца кумарина.

2. При определении подлинности кумаринов в указанных объектах методом ТСХ в сравнении с СО кумарина при детекции в УФ свете наблюдаются пятна, соответствующие по цвету флуоресценции и значению  $R_f$  пятну СО.

3. Расчёт содержания суммы кумаринов с использованием СО кумарина позволяет получить достаточно точные результаты.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. О разработке методов стандартизации травы донника лекарственного, сухого экстракта и лекарственных форм на его основе / А.В. Ложкин, Б.К. Котовский, Е.И. Саканян, С.Л. Петрова // Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию академии. – СПб., 2004. – С. 286-287.
3. Кумарин как стандартный образец для анализа травы донника лекарственного и препаратов на его основе / А.В. Ложкин, Е.И. Саканян, Л.Ф. Стрелкова и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 9 Междунар. съезда «Фитофарм 2005» и конф. молодых учёных Европ. фитохим. общества «Растение и здоровье». – СПб., 2005. – С. 264-268.

УДК 667.275:543.54

**Т.С. Ломова, В.М. Болотов, В.Ф. Селеменев, А.А. Назарова, С.И. Карпов, Н.А. Удалова**

Воронежская государственная технологическая академия, г. Воронеж

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

### Концентрирование антоциановых пигментов хроматографическим способом

Внешний вид и цвет пищевых продуктов наряду с вкусовыми свойствами являются основными показателями их качества. Широко используемые для окрашивания продуктов питания синтетические красители могут обладать потенциально опасными для здоровья человека свойствами [1,2]. В связи с этим возникает вопрос об ограничении применения в производстве пищевых продуктов синтетических красителей.

Поэтому в последнее время наметилась тенденция к выделению и преимущественному использованию в пищевых целях красителей из природных источников, что позволяет не только улучшить внешний вид, но и повысить пищевую ценность продуктов [3].

Для окрашивания в красный или розовый цвет безалкогольных и алкогольных напитков, кондитерских изделий и других продуктов питания, содержащих в своем составе свободные кислоты, применяются антоциановые красители [4].

Антоцианы представляют собой водорастворимые пигменты, которые содержатся в клеточном соке прежде всего плодов и цветов, а в некотором количестве и в других частях растений. Благодаря этим пигментам в растительном царстве появляются оттенки синего, пурпурного, фиолетового, розовато-лилового, фуксинового цветов и большая часть красных оттенков [5].

В России традиционным является экстракционный способ получения красного пищевого красителя из выжимок чёрной смородины и черноплодной рябины ягод. Экстракцию осуществляют водой, водными или водно-спиртовыми растворами минеральных или органических кислот. Для этого применяют в основном кислоты хлороводородную и лимонную [4].

Недостаток известного способа заключается в необходимости использовать сырьё с большим содержанием красителя, а также в недостаточной селективности к антоциановым пигментам.

Задачей работы является нахождение способа концентрирования пигментов из разбавленных водных растворов, позволяющего получать натуральный краситель из продуктов неполной переработки и промывных вод пищевой промышленности, перерабатывающей антоциансодержащее сырьё.

Выделение антоцианового красителя из промывных вод осуществляют хроматографическим методом, с применением в качестве сорбента неионогенного «сверхсшитого» полимера – *Стирсорб МХДЭ-100*, хорошо поглощающего большие органические молекулы. Сорбент получен путём сшивания цепей полистирола, растворённого в большом количестве бифункционального реагента – монохлордиэтилового эфира. При таком способе синтеза полистирольные цепи соединяются мостиками  $-C_6H_4-CH_2-C_6H_4-$ , равномерно распределяющимися по всему объёму частицы полимера. Рыхлая упаковка полимерных цепей «сверхсшитого» полимера, а также отсутствие локальных сшивок обуславливают высокую доступность структуры сорбента для поглощаемых веществ [6].

Нами были получены концентраты из разбавленных экстрактов черноплодной рябины и чёрной смородины выжимок, ежевики ягод, гибискуса Сабдарифа (каркаде) цветков и разбавленного сока черноплодной рябины и чёрной смородины ягод. Методику получения концентратов можно представить в общем виде, так как она не зависит от природы исходного антоциансодержащего сырья.

Сорбент предварительно подготавливали к работе. Навеску заливали ацетоном и оставляли для набухания на 8 часов. Готовый к работе сорбент загружали в хроматографическую колонку ( $d=1$  см) и промывали водой очищенной до полного удаления ацетона. Содержание примеси ацетона определяли спектрофотометрическим методом при 264 нм.

Промывную воду или разбавленный сок ягод пропустили через слой сорбента со скоростью 3 мл/мин до полного его насыщения. Десорбцию проводили спиртом этиловым, со скоростью 0,5-8,0 мл/мин. Полученные интенсивно окрашенные фракции объединяли. Количество растворителя в полученных концентратах может варьировать в зависимости от условий дальнейшего применения красителя. Анализ каждой фракции проводили спектрофотометрически на приборе СФ-56.

По предлагаемой методике можно получать краситель с концентрацией целевого продукта в 20-50 раз выше концентрации исходного раствора, что значительно позволяет расширить сырьевую базу и обеспечивает безотходное производство промышленности, перерабатывающей антоциансодержащее сырьё.

#### **Библиографический список**

1. Бельский, Е.Ф. *Химия и технология пигментов* / Е.Ф. Бельский. – Л.: Химия, 1984. – 656 с.
2. Бородкин, В.Ф. *Химия красителей* / В.Ф. Бородкин. – М.: Химия, 1981. – 248 с.
3. Архипова, А.Н. *пищевые красители, их свойства и применение* / А.Н. Архипова // *Пищевая промышленность*. – 2000. - № 4. – С. 66-69.
4. Andersen Q.M. *Anthocyanins in fruits of Vaccinium oxycoccus L. (Small Cranberry)* / Q.M. Andersen // *J. Food Sci.* – 1989. - V. 54. - № 2. – P. 383-384.
5. Танчев, С.С. *Антоцианы в плодах и овощах* / С.С. Танчев. - М.: *Пищевая пром-сть*, 1980. - 304 с.
6. *Поглощение окрашенных веществ из ферментационных растворов лизина «сверхсшитым» полистирольным сорбентом* / М.П. Цюрупа, В.А. Даванков, Л.Г. Кривоногово и др. // *Прикладная биохимия и микробиология*. - 1985. - Вып. 1. - С. 72-77.

УДК 615.454.2.014.22.074

**Т.И. Максименко, Е.П. Федорова, С.Г. Тираспольская, Г.В. Алфимова, Л.И. Иванова**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Разработка технологии и методик анализа дротаверина гидрохлорида в суппозиториях для детей**

Дротаверина гидрохлорид, благодаря выраженному и продолжительному спазмолитическому действию, применяют при спазмах желудка и кишечника, спастических запорах, приступах желче- и мочекаменной болезни, холециститах, холангитах [1].

Принимая во внимание то, что приём дротаверина гидрохлорида в таблетках у детей раннего возраста из-за горького вкуса затруднён, а назначение инъекций не всегда целесообразно, актуальным является поиск новых путей введения дротаверина гидрохлорида в организм.

Цель наших исследований – разработка и оценка качества суппозитория, содержащих дротаверина гидрохлорид, для детей.

Известно, что качество суппозитория, их терапевтическая активность зависят от свойств суппозиторных основ. Нами изучены следующие основы: масло какао, витепсол Н 15, витепсол W 35 и твёрдый жир кондитерский.

Приготовление суппозитория проводили методом выливания в формы. Подбор рациональной основы осуществляли по следующим показателям: однородность, средняя масса, температура плавления и время полной деформации. Масса одного суппозитория составляла 1,15-1,27 г, содержание дротаверина гидрохлорида – 0,01 г.

Для определения способности основ к высвобождению дротаверина гидрохлорида использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии вида основы на степень высвобождения дротаверина гидрохлорида. Оптимальной основой, обеспечивающей высвобождение дротаверина гидрохлорида, является витепсол Н 15, причём дротаверина гидрохлорид лучше высвобождается из основы, если он был введён по типу суспензии.

Стандартизацию полученных суппозитория осуществляли по показателям: описание, средняя масса, температура плавления, температура затвердевания, время полной деформации суппозитория, подлинность и количественное определение дротаверина гидрохлорида.

Установление подлинности дротаверина гидрохлорида в суппозиториях осуществляли методом УФ спектрофотометрии и с помощью качественных реакций.

УФ спектр поглощения дротаверина гидрохлорида в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной имеет максимумы поглощения при длинах волн  $241\pm 2$ ,  $302\pm 2$  и  $353\pm 2$  нм и минимумы – при  $223\pm 3$ ,  $262\pm 3$  и  $322\pm 3$  нм. УФ спектр дротаверина гидрохлорида, полученный извлечением его из суппозитория 0,1 М раствором кислоты

хлороводородной, совпал со спектром поглощения дротаверина гидрохлорида аналогичной концентрации в этом же растворителе в области от 220 до 360 нм.

Для идентификации дротаверина гидрохлорида в суппозиториях предложены реакции с реактивом Драгендорфа, в результате чего образуется осадок жёлтого цвета, и с раствором калия перманганата в кислой среде с образованием голубой флуоресценции [2].

Для количественного определения дротаверина гидрохлорида в суппозиториях разработана спектрофотометрическая методика. Дротаверина гидрохлорид выделяли из суппозитория с помощью 0,1 М раствора кислоты хлороводородной. Готовили путём последовательного разведения 0,0025% раствор исследуемого вещества в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-56 в максимуме светопоглощения при 353 нм в кварцевой кювете с толщиной рабочего слоя 1 см (раствор сравнения – 0,1 М раствор кислоты хлороводородной). Расчёт содержания дротаверина гидрохлорида проводили по стандартному образцу. Относительная погрешность используемого метода составила  $\pm 1,38\%$ .

Содержание дротаверина гидрохлорида в разработанных нами суппозиториях укладывается в нормы отклонения, допустимые при изготовлении лекарственных средств (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты определения дротаверина гидрохлорида в суппозиториях**

№ п/п	Навеска суппозитория, взятая на анализ, г	Найдено дротаверина гидрохлорида, г	Предел содержания по ГФ XI, г
1	1,2059	0,01180	0,008-0,012
2	1,1563	0,01141	
3	1,2136	0,01005	
4	1,1922	0,01080	
5	1,2098	0,01011	
6	1,2174	0,00953	

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что приведённые методики характеризуются точностью, воспроизводимостью и могут быть использованы для подтверждения подлинности и количественного определения дротаверина гидрохлорида в суппозиториях.

#### **Библиографический список**

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд., перераб. и доп.* / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 2. – 608 с.
2. Идентификация некоторых фармацевтических препаратов в таблетках, растворах и биологических жидкостях / А.Ф. Фартушин, А.И. Седов, Э.Б. Мужановский, Э.Б. Квасов // *Фармация*. – 1992. – № 25. – С. 63-66.

УДК 615.212: 615.074

**С.А. Манаева, Л.А. Стронова, Т.Н. Боковикова, Н.В. Гадасина**

**Институт государственного контроля качества лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», г. Москва**

### **Выбор методов и оптимальных условий анализа нового комбинированного препарата «Спалгин форте, таблетки»**

Дротаверина гидрохлорид и анальгин – лекарственные вещества, давно и широко используемые в медицинской практике, как в однокомпонентных, так и в составе многокомпонентных лекарственных средств отечественного и зарубежного производства: «Баралгин» (анальгин, питофенона гидрохлорид, фенпивериния бромид), «Кварелин, таблетки» (анальгин, дротаверина гидрохлорид, кофеин), «Андипал» (анальгин, дибазол, папаверина гидрохлорид, фенобарбитал) и др., оказывающих анальгезирующее, жаропонижающее и спазмолитическое действие.

В настоящее время ЗАО «Брынцалов-А» разработан и освоен выпуск нового оригинального комбинированного препарата, содержащего анальгин и дротаверина гидрохлорид – «Спалгин форте таблетки, покрытые оболочкой».

Целью наших исследований был выбор оптимальных условий анализа и разработка специфичных методик контроля качества данного лекарственного препарата по показателям «Подлинность», «Посторонние примеси», «Количественное определение». В связи с этим изучалась возможность использования в анализе препарата «Спалгин форте таблетки, покрытые оболочкой» методик, включённых в соответствующие разделы нормативных документов на однокомпонентные и многокомпонентные препараты с дротаверина гидрохлоридом и анальгином.

В результате экспериментальных исследований установлено, что описанные спектрофотометрические методики подтверждения подлинности компонентов препарата требуют уточнения, т.к. в выбранных условиях (растворитель – 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, рабочие концентрации дротаверина гидрохлорида и анальгина – 16 и 20 мкг/мл соответственно) их спектры накладываются. Вследствие этого спектр дротаверина гидрохлорида имеет только один выраженный максимум вместо трёх характерных для него максимумов поглощения. По этой причине было рекомендовано регистрировать спектр испытуемого раствора в области 300-420 нм вместо 230-420 нм, обычно используемой для однокомпонентных препаратов дротаверина гидрохлорида.

Отмечены изменения и в спектре анальгина – максимум поглощения смещается в коротковолновую область. Устранение влияния дротаверина гидрохлорида и получение спектра, характерного для анальгина, достигнуто использованием раствора сравнения, содержащего то же количество дротаверина гидрохлорида, что и раствор пробы препарата [1].

Помимо спектроскопических исследований, изучена возможность использования характерных качественных реакций для подтверждения подлинности анальгина и дротаверина гидрохлорида в комбинированном препарате.

Так, например, цветная реакция на анальгин с раствором хлорамина оказалась неприемлемой из-за нечёткости переходов окраски, что обусловлено присутствием дротаверина гидрохлорида в испытуемом растворе.

Подходящей оказалась реакция с раствором железа (III) хлорида после кипячения испытуемого раствора препарата с кислотой серной разведенной – наблюдается фиолетово-красное окрашивание.

Для дротаверина гидрохлорида использована окислительно-восстановительная реакция также с железа (III) хлорида в присутствии кислоты серной концентрированной – наблюдается буровато-зелёное окрашивание, переходящее в красно-коричневое от прибавления кислоты азотной разведенной.

Выбранные качественные реакции воспроизводимы при условии предварительного отделения друг от друга изучаемых лекарственных веществ.

Проведены исследования по выбору оптимальных условий определения содержания побочных продуктов синтеза, окисления и частичной деградации анальгина и дротаверина гидрохлорида. Экспериментальные исследования проведены на пластинках с силикагелем 60 F<sub>254</sub>, способ детектирования – УФ свет при длине волны 254 нм.

Изучена хроматографическая подвижность веществ в системах растворителей, содержащих спирты (метиловый, этиловый, н-бутиловый), ксилол, диэтиламин, ацетон, толуол и другие компоненты в различных комбинациях и соотношениях [2,3]. Установлено, что подвижная фаза: бензол – метанол – раствор аммиака концентрированный (40:8:0,2), используемая для определения чистоты субстанции дротаверина гидрохлорида, позволяет решить задачу одновременного определения примесей анальгина и дротаверина гидрохлорида. Двумерное хроматографирование показало, что выбранные условия не оказывают влияния на процесс образования примесей во время проведения анализа.

Проведены исследования по выбору условий пробоподготовки образца препарата, т.к. была выявлена зависимость количества примесей от используемого растворителя. Удовлетворительные результаты получены в среде хлороформа, обработанного натрия сульфитом и раствором натрия гидроксида.

Оценка чистоты опытных серий препарата показала, что в исследуемых образцах главным образом присутствуют 4-монометиламиноантипирин – до 1,5% и дротавералдин – до 3-4%, а также 4-аминоантипирин или антипирин – не более 0,5% каждого. На основании результатов исследований и фактических данных, полученных при хранении препарата в защищённом от света месте при температуре 18-20°C, регламентировано содержание примесей для анальгина – не более 2%, для дротаверина гидрохлорида – не более 5%.

Разработаны конкретные методики определения количественного содержания компонентов препарата «Спалгин форте таблетки, покрытые оболочкой».

УФ спектрофотометрическая методика, используемая для оценки количественного содержания дротаверина гидрохлорида в однокомпонентных лекарственных препаратах, оказалось приемлемой и для комбинированного препарата (аналитическая длина волны 353 нм).

Йодометрическое титрование анальгина оказалось возможным только с индикатором (около 10 мл раствора крахмала), т.к. в присутствии дротаверина гидрохлорида испытуемый раствор изначально имеет лимонно-жёлтую окраску, переход которой к жёлтой трудно контролировать. Точка эквивалентности определялась по появлению буровато-жёлтой окраски, не исчезающей в течение 30 секунд.

В результате проведённых исследований выбраны оптимальные условия УФ спектроскопии и разработаны методики выполнения качественных реакций, позволяющих достоверно установить подлинность анальгина и дротаверина гидрохлорида в комбинированном препарате; выбраны оптимальные условия и разработаны методики определения примесей и количественного содержания анальгина и дротаверина гидрохлорида в препарате.

## Библиографический список

1. Казицына, Л.А. Применение УФ-ИК-ЯМР и масс-спектропии в органической химии / Л.А. Казицына, Н.Б. Кузнецкая. - М.: Моск. Университет., 1979. – 240 с.
2. Кирхнер, Ю. Тонкослойная хроматография: В 2 т. / Кирхнер Ю.: Пер. с англ. - М.: Мир, 1981. Т. 1. - 523 с.
3. Кирхнер, Ю. Тонкослойная хроматография: В 2 т. / Кирхнер Ю.: Пер. с англ. - М.: Мир, 1981. Т. 2. - 527 с.

УДК 615.356:577.161.3].074:543.062

О.М. Маркова, Т.Т. Лихота

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

## Определение суммы токоферолов в масле амаранта

Амарант (*Amaranthus cruentus*), представляет собой широко культивируемую в настоящее время кормовую культуру, является перспективным источником биологически активных веществ [1]. Однако масло, получаемое из семян амаранта, исследовано недостаточно. Биологическая ценность масел определяется широким набором активных компонентов, среди которых важное место занимают токоферолы.

Для количественного определения суммы токоферолов в масле амаранта использовали модифицированную методику фотометрического анализа [2].

Принцип метода основан на окислении токоферолов железа хлоридом (III) и определении образующегося иона железа (II) в виде окрашенного в розовато-оранжевый цвет комплекса с о-фенантролином, имеющим максимум поглощения при  $510 \pm 2$  нм [3].

Навеску препарата предварительно омыляли спиртовым раствором калия гидроксида (200 г/л) в течение 30 мин на кипящей водяной бане. Сумму токоферолов извлекали этилацетатом.

С целью определения аналитической длины волны изучали спектры поглощения комплексов о-фенантролина с ионами железа (II), которые как для СО  $\alpha$ -токоферола, так и для масла амаранта (рис. 1) характеризуются максимумами поглощения при длине волны  $510 \pm 2$  нм.

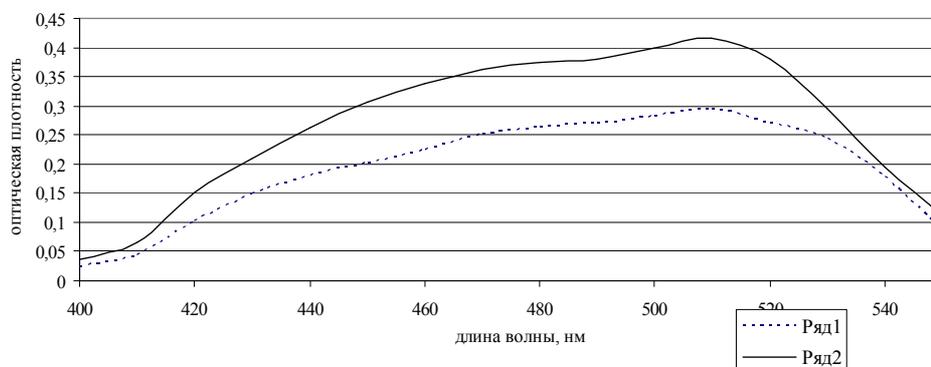


Рисунок 1 – Спектры поглощения комплексов о-фенантролина с ионами железа (II) для масла амаранта (1) и РСО токоферола (2)

Для определения границ подчинения основному закону светопоглощения для  $\alpha$ -токоферола нами был построен градуировочный график с использованием стандартного образца  $\alpha$ -токоферола. Установлено, что в оптимальной области оптических плотностей (0,2-0,8) наблюдается линейная зависимость оптической плотности от концентрации для  $\alpha$ -токоферола в пределах от  $1 \times 10^{-5}$  до  $5 \times 10^{-5}$  г/мл, для масла амаранта – от  $2,8 \times 10^{-3}$  до  $1,4 \times 10^{-2}$  г/мл. При дальнейшем увеличении концентрации масла в анализируемом растворе наблюдается появление опалесценции.

Установлено, что присутствующие в масле амаранта каротиноиды имеют незначительное остаточное поглощение в области 510 нм, которым можно пренебречь.

На основании предварительных исследований предложена методика и проведено определение суммы токоферолов в масле амаранта. Содержание суммы токоферолов в пересчёте на  $\alpha$ -токоферол составило  $189,0 \pm 7,5$  мг%. Относительная ошибка определения при доверительной вероятности 0,95 не превысила  $\pm 4,0\%$ .

Методика может быть внесена в соответствующий нормативный документ, необходимый для контроля качества масла амаранта.

#### **Библиографический список**

1. Хазиев, Р.Ш. Изучение биологически активных веществ растений рода *Amaranthus* L.: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Р.Ш. Хазиев. – Казань, 1993. – 21 с.
2. Коренман, И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1975. – 359 с.
3. ФС 42-1642-87 « $\alpha$ -токоферола ацетат, раствор в масле 5, 10, 30%»

УДК 615.22'453.015.4

**Г.А. Мартиросова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Использование теста «Растворение» для изучения воспроизведенных лекарственных средств триметазида дигидрохлорида**

В настоящее время в России зарегистрировано более 18 тысяч лекарственных препаратов различных фирм-производителей, но не более 2 тысяч из них составляют оригинальные препараты. Это свидетельствует о том, что подавляющую часть фармацевтического рынка России занимают воспроизведенные лекарственные средства (дженерики). В частности, в виде таблеток зарегистрировано более 10 препаратов [1] триметазида дигидрохлорида различных производителей и готовится к производству ещё один.

Для приближённой оценки фармацевтической биодоступности дженериков в настоящее время большое значение приобрели испытания *in vitro*, в том числе широко известный тест «Растворение» [2].

Целью настоящей работы являлось сравнение фармацевтической биодоступности дженериков и оригинального лекарственного препарата.

При исследовании использовали следующие таблетки, содержащие триметазида дигидрохлорид: «Предуктал» (20 мг), «Лаборатория Сервье», Франция; «Веро-триметазидин» (20 мг), «Верофарм», Индия-Россия; «Медарум 20», ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболenskое»», Россия и лекарственный препарат, разработанный в Пятигорской государственной фармацевтической академии – «Триметазида дигидрохлорид, таблетки 20 мг».

Тест «Растворение» проводили на аппарате «Вращающаяся корзинка». Объём среды растворения – 1000 мл, температура – 37°C. Скорость вращения корзинки – 100 об/мин. В качестве среды растворения использовали: 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, воду, буферный раствор с рН 6,8, состоящий из 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и 0,2 М раствор натрия фосфата в соотношении 3:1. Испытания проводили на 6 образцах таблеток для каждого лекарственного препарата.

Отбор проб осуществляли через 5, 15, 25, 35, 45, 60, 70, 80, 90, 100, 110 и 120 мин после начала испытания. Объём пробы 10 мл, после отбора среду растворения восполняли в соответствующем объёме. Пробы фильтровали через фильтр с диаметром пор не более 5 мкм, отбрасывали первую порцию фильтрата и измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре СФ-101 (Аквилон) при длине волны 232 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий растворитель. Для каждого исследования готовили раствор СО в концентрации 0,02 мг/мл.

Известно, что на высвобождение лекарственных веществ влияют две группы факторов [3,4]: физико-химические свойства субстанции (её растворимость, размер частиц, кристаллическое состояние) и факторы, зависящие от лекарственной формы (технология изготовления, вспомогательные вещества).

Триметазида дигидрохлорид (1-[(2,3,4-триметоксибензил)-метил]-пиперазина дигидрохлорид) является солью и имеет основной центр (третичную аминогруппу в гетероцикле), что обуславливает хорошую растворимость (очень легко растворим) этого соединения в растворах минеральных кислот и воде, в связи с чем биодоступность триметазида дигидрохлорида при пероральном применении составляет 90% [1]. Поэтому данное лекарственное средство можно отнести к 1 группе (хорошо растворяются + хорошо всасываются) [3].

Изучение профиля высвобождения из лекарственных препаратов (ЛП) «Веро-триметазидин», «Медарум 20» и «Предуктал» (рис. 1) в воду показало, что уже через 5 мин происходит высвобождение 100% действующего вещества, а из ЛП, разработанного в Пятигорской государственной фармацевтической академии – «Триметазида дигидрохлорид, таблетки 20 мг» высвобождение происходит медленнее, через 45 мин концентрация составляет 74%. Это, возможно, обусловлено изменением состава вспомогательных веществ [4], а именно: покрытие таблеток оболочкой другого состава. При назначении последнего ЛП необходимо учитывать состояние ЖКТ больного, так как изменение рН среды сильно влияет на высвобождение ЛП, на его всасывание и, как следствие, снижение или отсутствие терапевтического эффекта. Это видно из следующих стадий исследования.

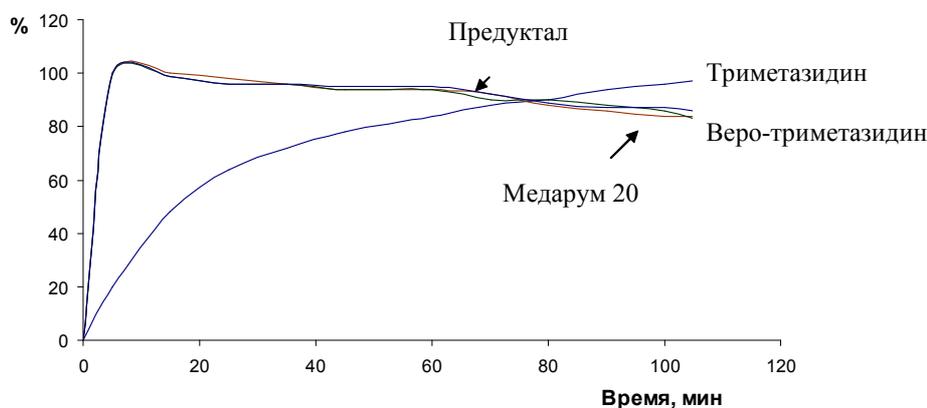


Рисунок 1 – Профили высвобождения триметазидина дигидрохлорида в водной среде

В кислой среде (рН 1,2) уже через 5 мин высвобождается до 98% действующего вещества из ЛП «Медарум 20» и «Предуктал», из ЛП «Веро-триметазидин» – 100%, а из «Триметазидина дигидрохлорид, таблетки 20 мг» за 45 мин высвобождается 89% действующего вещества, что соответствует требованиям ОФС «Растворение» (не менее 70% за 45 мин) [2]. При этом у ЛП «Триметазидина дигидрохлорид, таблетки 20 мг», в отличие от других лекарственных средств, прослеживается постепенная динамика высвобождения действующего вещества, и вся доза переходит в среду растворения за 2 ч.

Проведение «щелочной» стадии [2] теста «Растворение» показало, что высвобождение 100% от дозы действующего вещества из ЛП «Предуктал», «Медарум 20», «Веро-триметазидин» в среду фосфатного буфера с рН 6,8 происходит через 5 мин, а из ЛП «Триметазидина дигидрохлорид, таблетки 20 мг» – 92% от дозы.

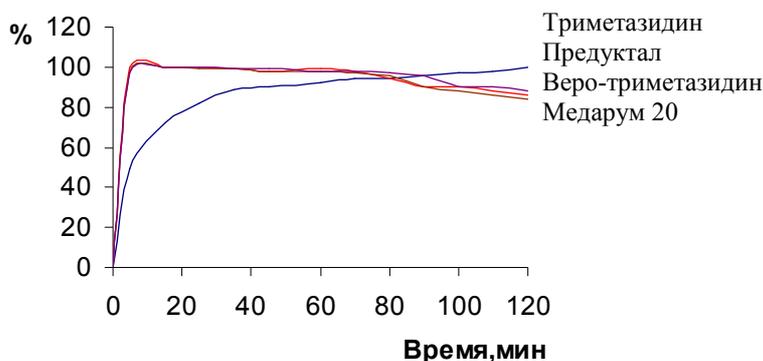


Рисунок 2 – Профили высвобождения триметазидина дигидрохлорида в среде 0,1 М кислоты хлороводородной (рН 1,2)

Можно предположить, что благодаря изменению технологического процесса и состава вспомогательных веществ ЛП, разработанный в Пятигорской государственной фармацевтической академии – «Триметазидина дигидрохлорид, таблетки 20 мг» может создавать более постепенное высвобождение действующего вещества в течение первого часа, что будет в какой-то степени удлинять его терапевтический эффект.

Таким образом, при сравнении фармацевтической биодоступности дженериков и оригинального лекарственного препарата *in vitro* было выявлено, что ЛП, разработанный в Пятигорской государственной фармацевтической академии – «Триметазидина дигидрохлорид, таблетки 20 мг» соответствует требованиям ГФ XI по тесту «Растворение». Следовательно, очень легко растворяться и всасываться в ЖКТ.

**Библиографический список**

1. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под. ред. Г.Л. Вышковского. – М.: Изд-во ООО «РЛС-2005», 2005. – С. 882.
2. ОФС 42-0003-04. Растворение.
3. Использование теста «Растворение» для изучения воспроизведенных лекарственных средств на примере препаратов офлоксацина / В.Л. Дорофеев, И.В. Титов, В.Ю. Кочин, А.П. Арзамасцев // Хим. фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 5. – С. 35–37.
4. Кузнецов, А.В. Экспериментально теоретическое обоснование выбора способа прессования и вспомогательных веществ: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А.В. Кузнецов. – Пятигорск, 2002. – 47 с.

УДК 615.32:547.458.88].07:543.062

**С.В. Меньков**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Сравнительная оценка методик количественного определения пектиновых веществ в растительном сырье**

В настоящее время возрос интерес к изучению пектиновых веществ, выделяемых из различных растительных источников, благодаря широкому спектру их биологической активности. Одним из немаловажных аспектов данных исследований является определение количественного содержания пектинов в сырье. В Пятигорской ГФА широко изучаются растения семейства мальвовые (*Malvaceae*) и объектом нашего исследования является хатма тюрингенская (*Lavatera thuringiaca L.*).

Целью работы было количественное определение пектиновых веществ в различных органах растения двумя методами.

Сырьё заготавливали в районе КМВ в 2004 г. Ранее определяли фазы вегетации, в течение которых изучаемая группа биологически активных веществ накапливается в органах растения максимально [1]. Листья собирали в период цветения, а корни и стебли – в периоды начала и окончания вегетации.

Предварительно в водном извлечении из сырья с помощью характерных химических реакций подтверждали наличие пектиновых веществ.

В литературе для количественного определения пектиновых веществ описаны несколько методик, различие которых заключается в схеме извлечения из сырья. Нами была проведена работа по сравнению данных, полученных с помощью гравиметрического и кальций-пектатного методов.

Гравиметрическое определение пектиновых веществ проводили по методике, приведенной Маликовой М.Х. с соавторами [2], после предварительного извлечения водорастворимых полисахаридов (ВРПС) из сырья. В качестве экстрагента использовали смесь раствора щавелевой кислоты 0,5% и аммония оксалата 0,5%, в соотношении 1:1, осадитель – спирт этиловый 95%. Полученные данные представлены в табл. 1.

В отличие от гравиметрического определения, в кальций-пектатном методе предварительно водой выделяется водорастворимый пектин (ВРП) и осаждается в виде пектината кальция. Протопектин (связанный пектин) выделяли раствором аммония оксалата 0,5%. В качестве осадителя использовали спирт этиловый 95% [3]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты количественного определения пектиновых веществ в сырье хатмы тюрингенской, %**

Методы анализа	Определяемые вещества	Корни	Стебли	Листья
Гравиметрический метод	ВРПС	1,51±0,10	1,25±0,09	2,49±0,08
	Пектиновые вещества	7,99±0,11	2,15±0,01	5,33±0,01
Кальций-пектатный метод	ВРП	0,95±0,18	0,81±0,16	1,04±0,08
	Протопектин	8,72±0,16	2,39±0,18	5,69±0,21

Относительные ошибки данных методик не превышают ±4,0%.

Кроме того, для сравнения двух методов анализа была проведена совместная статистическая обработка и сравнение средних результатов обеих выборок из 6 параллельных экспериментов на примере анализа пектиновых веществ корней хатмы тюрингенской [4]. Результаты метрологической характеристики, рассчитанные с доверительной вероятностью 95%, представлены в табл. 2.

В результате расчётов установлено, что  $t_{\text{выч.}} = 23,27 > t(95\%, 10) = 2,23$ , следовательно, гипотеза  $\bar{X}_1 \neq \bar{X}_2$  может быть принята. Доверительный интервал разности генеральных средних  $\hat{X}_1$  и  $\hat{X}_2$  составляет:  $0,66 \leq \hat{X}_1 - \hat{X}_2 \leq 0,80$ .

Таблица 2 – Сравнительная метрологическая оценка двух методов анализа пектиновых веществ

Показатель	Метод анализа	
	Гравиметрический	Кальций-пектатный
$\bar{X}$ , %	7,99	8,72
$S^2$	0,0019	0,0038
$S$	0,0434	0,0616
$S_{\bar{x}}$	0,0177	0,0252
$\Delta x$	0,11	0,16
$\Delta \bar{X}$	0,0455	0,0647
$\varepsilon$ , %	1,39	1,82
$\bar{\varepsilon}$	0,57	0,74
$S_o^2$	0,0028	
$S_p^2$	0,0009	
$S_p$	0,0308	

Таким образом, сравнительный анализ показал, что для определения пектиновых веществ можно использовать обе методики анализа. Разница в содержании может быть обусловлена особенностями методик выделения. Вероятно, с реактивами, используемыми в кальций-пектатном методе, взаимодействуют и другие группы биологически активных веществ, поэтому результаты анализа получаются завышенными.

#### Библиографический список

1. Беликов, В.Г. Изучение динамики накопления полисахаридов в хатъме тюрингенской / В.Г. Беликов, С.В. Меньков, Л.В. Лигай // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 185-187.
2. Маликова, М.Х. Изучение пектинов диких яблок / М.Х. Маликова, Д.А. Рахимов, Э.Л. Кристаллович // Химия природных соединений. – 1998. – № 3. – С. 355-357.
3. Арасимович, В.В. Методы анализа пектиновых веществ, гемицеллюлоз и пектолитических ферментов в плодах / Арасимович В.В., Балтага С.В., Пономарева Н.П. – Кишинев: АН Молд. ССР, 1970. – 84 с.
4. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 211-215.

УДК 004:66.081:615.21

**Ю.Д. Меркулова, И.В. Шкутина, О.Ф. Стоянова, В.Ф. Селеменев, Е.В. Бутырская**

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

#### Сорбционное концентрирование дипразина на полимерных сорбентах

Одним из актуальных направлений фармацевтической химии является разработка методов анализа лекарственных веществ в биологических объектах, необходимых для проведения судебно-химической и наркологической экспертизы. Нередко объектами исследования служат биологические жидкости, в которых определяемые соединения находятся в следовых количествах. Анализ таких объектов требует предварительного разделения многокомпонентных систем, очистки и концентрирования разбавленных растворов. Экстракционные методы в ряде случаев занимают большое количество времени и являются малоэффективными. Использование сорбционного концентрирования на стадии пробоподготовки позволяет расширить возможности применения хроматографических, спектральных методов для идентификации и количественного определения лекарственных веществ [1,2].

В настоящей работе изучено взаимодействие противогистаминного препарата дипразина с аминокарбоксильными полиэлектролитами АНКБ 2, АНКБ 50 и полимерами на основе полистирола *Стиросорб* (табл. 1). Используемые в работе *Стиросорбы* отличались степенью сшивки: *Стиросорб 1* (100%), *Стиросорб 2* (66%). Образец *Стиросорба 3* (100%) содержал сульфогруппы. Сорбцию дипразина осуществляли в статических условиях, соотношение сорбент – сорбат – 1:100. Содержание дипразина в растворе определяли спектрофотометрически в кюветках с толщиной поглощающего слоя 10 мм при 248 нм.

Десорбцию проводили спиртом метиловым, спиртом этиловым, ацетоном. Образцы для записи ИК спектров готовили прессованием таблеток вещества с калия бромидом. ИК спектры регистрировали на однолучевом спектрометре «Инфралюм ФТ-02» в области частот 4000-400 см<sup>-1</sup>.

Таблица 1 – Сорбционные характеристики исследуемых сорбентов

Сорбент	Адсорбционная способность, $Q_{\max}$ , мг/г	Степень извлечения, F, %
АНКБ-2	13,50	40,3
АНКБ-50	17,50	71,5
Стиросорб 1	23,50	92,2
Стиросорб 2	15,60	62,4
Стиросорб 3	17,68	72,2

Установлено, что лучшей сорбционной способностью обладает *Стиросорб 1* с развитой внутренней удельной поверхностью. Коэффициенты диффузии ( $D_1$  и  $D_2$ ), рассчитанные для двух участков кривых, построенных в координатах  $F - \sqrt{t}$ , отличаются на порядок (табл. 2).

Таблица 2 – Кинетические параметры процесса сорбции

Сорбент	Коэффициент диффузии D, см <sup>2</sup> /с	
	$D_1$	$D_2$
Стиросорб 1	$2,92 \times 10^{-6}$	$4,43 \times 10^{-7}$
Стиросорб 2	$2,35 \times 10^{-8}$	$2,97 \times 10^{-7}$
Стиросорб 3	$7,73 \times 10^{-8}$	$1,87 \times 10^{-7}$

Методом ИК спектроскопии изучено состояние воды в полиамфолите *АНКБ-2* и *Стиросорбе 3*. Проведена идентификация воды, связанной с функциональными группами ионообменников, рассчитаны параметры водородных связей, реализуемых в фазе сорбента.

С использованием программы *Gaussian 98* были математически обработаны ИК спектры сорбентов, для которых ОН-группа не образует водородную связь, и ИК спектры оптимизированных структур «сорбент – дипразин», образующих водородную связь. Энергия водородной связи О–Н...N, являющейся мерой прочности комплекса «сорбент – дипразин», была рассчитана по сдвигу частоты валентного ОН колебания свободной ОН группы при образовании водородной связи.

Энергия водородной связи в системе «сульфокатионообменник + дипразин» и в системе «АНКБ-2 + дипразин» составляет 8,4 и 6,4 ккал/моль соответственно, что свидетельствует о большей прочности первого комплекса.

Проведено компьютерное моделирование систем: «сорбент + 2 молекулы воды», «сорбент + 2 молекулы воды + дипразин». При наличии молекул воды между дипразином и сорбентом мерой сорбции является прочность водородной связи вода – дипразин. Рассматриваемые водородные связи имеют близкие характеристики, что обуславливает нивелирование сорбции дипразина различными носителями. Таким образом, вода является фактором, снижающим селективность сорбционного концентрирования дипразина различными сорбентами [3].

Анализируя данные, полученные по результатам ИК спектров, и результаты квантовохимических расчётов, установлено, что при взаимодействии дипразина с полиамфолитом *АНКБ-2* и сульфокатионообменником возможны 2 варианта присоединения дипразина к функциональными группами: непосредственно и через воду.

#### Библиографический список

1. Беляев, А.В. Исследование наркотических средств с предварительной пробоподготовкой методом твердофазной экстракции: Методические указания / А.В. Беляев. – М.: МВД РФ; экспертно-криминалистический центр, 1996. – 11 с.
2. Еремин, С.К. Анализ наркотических средств: Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих веществ / Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. – М.: Мысль, 1993. – 246 с.
3. Меркулова, Ю.Д. Компьютерное моделирование механизма сорбции дипразина полиамфолитом *АНКБ-2* и сульфокатионообменником / Ю.Д. Меркулова // Вестник ВорГУ. – 2005. – Вып. 2. – С. 365-371.

УДК 030:615.45.07(083.131)

Л.И. Митькина, В.Л. Багирова

Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва

#### Правила пользования фармакопейными статьями

Основным сборником стандартов (общих фармакопейных статей – ОФС и фармакопейных статей – ФС), описывающих требования к качеству и методы испытаний биологически активных соединений – лекарственных средств, является *Государственная фармакопея*. В настоящее время продолжается разработка проектов ОФС и ФС для включения в *Государственную фармакопею XII издания*.

В фармакопейном анализе применяются некоторые термины и понятия, которые подразумевают определённое толкование. Указанному толкованию посвящён раздел «Правила пользования фармакопейными статьями».

При разработке данного раздела учтены соответствующие материалы ведущих зарубежных фармакопей: Европейская фармакопея 4 издания (EP), Британская фармакопея 2004 г. (BP), Американская фармакопея 27 издания (USP), а также отечественной нормативной документации: Государственная фармакопея СССР XI издания (ГФ XI) [1] и ГОСТ 27025-86 [2].

В отличие от ГФ XI и зарубежных фармакопей, руководствуясь указанным выше ГОСТом, в проекте раздела приведены указания относительно описания лекарственного вещества, в котором предусматривается описание структуры вещества (кристаллический, мелкокристаллический и аморфный). Вещество называют кристаллическим, если кристаллы видимы невооружённым глазом или через лупу при 6-кратном увеличении. Вещество называют мелкокристаллическим, если кристаллы видимы только с помощью микроскопа при 200-кратном увеличении. Вещество называют аморфным, если с помощью микроскопа при 200-кратном увеличении кристаллы не обнаруживаются.

В разработанном проекте раздела приведены рекомендации характеристики цвета порошка, а также описаны условия его определения: цвет твёрдых веществ следует определять на матово-белом фоне или фильтровальной бумаге при рассеянном дневном свете в условиях минимального проявления тени. Помещают небольшое количество препарата на белую бумагу. Поверхность порошка без нажима равномерно распределяют на бумаге (осторожно разравнивают шпателем или другим приспособлением) так, чтобы поверхность оставалась плоской.

Запах следует характеризовать понятиями: «без запаха», «практически без запаха», «с характерным запахом», «со слабым характерным запахом». 0,5-2,0 г препарата равномерно распределяют на часовом стекле диаметром 6-8 см; через 15 мин (в отличие от ГФ XI – через 2 мин) определяют запах на расстоянии 4-6 см или делают вывод о его отсутствии. Испытание проводят сразу после вскрытия упаковки. Дополнительно (в фармакопеех не содержится) описано определение запаха легколетучих жидкостей согласно ГОСТу: запах определяют сразу после нанесения 0,5 мл жидкости на фильтровальную бумагу.

Приведены разъяснения, касающиеся терминов, используемых при определении массы веществ, а именно «взвешивание по разности», «до постоянной массы», «невесомая».

Введено понятие «капля», которая означает объём 0,03-0,05 мл.

Очень важным для фармакопейного анализа, в особенности для обозначения условий хранения фармакологически активных веществ и лекарственных средств, является трактование температурного режима. В разработанном проекте данные понятия гармонизированы с EP (табл. 1).

Таблица 1 – Понятия температурного режима

Понятие	Интервал температур, °С
Глубокое охлаждение	Ниже -15
В холодильнике	от +2 до +8
В холодном или прохладном месте	от +8 до +15
При комнатной температуре	от +15 до +25
Тёплый	от +40 до +50
Горячий	от +80 до +90
Температура водяной бани	от +98 до +100
Температура ледяной бани	0

Если в тесте «Потеря в массе при высушивании» температурный предел не указан, то подразумевается, что он равен  $\pm 2^\circ\text{C}$  от указанного значения.

По аналогии с USP введено определение вакуума. Термин «вакуум» означает, что давление не превышает 20 мм рт. ст., если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Приведены указания относительно точности измерения. При описании количественного определения или испытания с численно заданными пределами количество вещества, необходимое для проведения испытания, указано приблизительно. В действительности оно может отклоняться в пределах  $\pm 10\%$  от указанного количества. Необходимо взять точную навеску анализируемого вещества (или отмерить его каким-либо другим способом) и все вычисления производить для этого точного количества.

Точность измерений следует обозначать числом десятичных знаков после запятой данного числового значения. Точность взвешивания должна быть  $\pm 5$  единиц после последней указанной цифры; например, навеску 0,25 г следует понимать как лежащую в интервале от 0,245 до 0,255 г. Объёмы отмеряют следующим образом. Если после десятичной точки стоит 0 или число, заканчивающееся 0 (например например, 10,0 мл или 0,50 мл),

требуемый объем отмеряют с помощью пипетки, мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку.

Следует понимать, что в указываемых в фармакопейных статьях пределах уже учтены обычные аналитические погрешности, допустимый разброс при производстве и приготовлении, а также ухудшение качества в процессе хранения. При определении соответствия продукта требованиям фармакопейной статьи к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - 336 с.
2. ГОСТ 27025-86 «Реактивы. Общие указания по проведению испытаний».

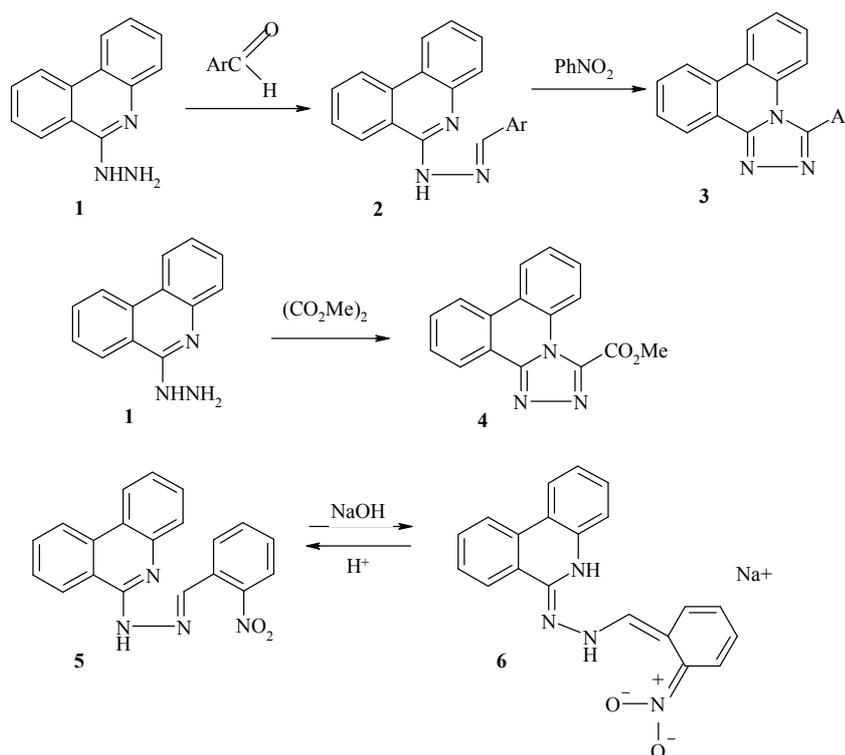
УДК 547.836.3:615.28

**А.Г. Михайловский, Е.А. Чазов, М.И. Вахрин, О.В. Цепилов**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Влияние неорганических веществ на спектральные свойства производных фенантридина

Производные фенантридина составляют основу многих алкалоидов и их синтетических аналогов. Анализ литературных данных показывает, что наибольший интерес представляют конденсированные производные фенантридина, т.к. среди них найдено большое число лекарственных веществ. Последние часто обусловлены особыми свойствами  $\pi$ - $\pi$  сопряженной системы [1], окислительно-восстановительные свойства которой в значительной степени зависят от характера среды.



Целью данной работы является исследование спектров конденсированных фенантридинов, в частности, влияния основности и кислотности среды и добавок неорганических солей.

Исходные вещества **3** получены реакцией аннелирования гидразонов **2** [2]. Циклизация осуществляется при простом кипячении в среде нитробензола. Аннелирование системы 1,2,4-триазола может быть также проведено с помощью диметилкарбоната, при этом образуется сложный эфир **4**.

Исследования показали, что окраска гидразонов общей формулы **2** зависит от природы заместителя в ароматическом цикле и основности среды. В 0,01 М растворе кислоты хлороводородной в спектрах соединений **2** и **3** наблюдается гипсохромный сдвиг, что соответствует связыванию основных атомов азота и показывает их

вклад в систему сопряжения. В присутствии щелочей (NaOH, KOH) соединение **5** в спиртовом растворе меняет окраску от жёлтой ( $\lambda_{\max}=425$  нм,  $I_{\text{гг}}=4,65$ ) до тёмно-красной ( $\lambda_{\max}=535$  нм,  $I_{\text{гг}}=4,40$ ), что соответствует образованию натриевой соли **6**. Аналогичные превращения наблюдались ранее для *n*-замещённого соответствующего гидразона [1]. Более глубокое изменение окраски имеет место в суперосновной среде (KOH/DMCO), при этом наблюдаются заметный батохромный сдвиг (30-40 нм) и гиперхромный эффект. В спектрах ПМР, снятых в DMCO-D<sub>6</sub>, при добавлении щёлочи, происходит раздвоение синглета группы СН гидразонового фрагмента и существенно меняется картина ароматического мультиплета.

Изучено влияние на электронные спектры соединений **2-5** добавок различных неорганических кислот (серной, азотной и фосфорной). Исследования показали, что с увеличением концентрации кислоты становится заметным возрастание величины молярной экстинкции (приблизительно на 0,5  $I_{\text{гг}}$ ). Изучено также влияние величины ионной силы раствора. С этой целью были использованы различные соединения (NaCl, KCl, LiCl и CaCl<sub>2</sub>). Исследования показали, что в интервале значений величины ионной силы раствора  $I=0,05-0,3$  имеет место небольшой батохромный сдвиг, что свидетельствует о солевом эффекте. При этом природа соли на параметры спектров не влияет. Добавки солей переходных металлов (CoCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub> и др.) оказывают иное действие: происходит комплексообразование с образованием неустойчивых в водном растворе осадков различного цвета.

Полученные вещества обладают разнообразной биологической активностью. В частности, они подавляют рост бактерий и низших грибов. Соединения, имеющие в своей структуре конденсированные 1,2,4-триазольные системы, перспективны в качестве антидепрессантов, противовоспалительных средств, а также лекарственных веществ, влияющих на метаболизм [4].

#### Библиографический список

1. Гиллем, А. Электронные спектры поглощения органических соединений / Гиллем А., Штерн Е. – М.: Издатинлит, 1957. – С. 159-167.
2. Михайловский, А.Г. Синтез и свойства гидразонов фенантридинового ряда / А.Г. Михайловский, В.С. Шкляев // Химия гетероциклических соединений. – 1992. – № 4. – С. 531-534.
3. Михайловский, А.Г. Исследование 6-гидразинофенантридина в реакциях ацилирования и аннелирования цикла 1,2,4-триазола / А.Г. Михайловский // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – № 2. – С. 186-189.
4. Гизатуллина, Э.М. Аннелирование 1,2,4-триазольного цикла на основе  $\alpha$ -гидразино-замещенных гетероциклов и их гидразонов: Обзор / Э.М. Гизатуллина, В.Г. Карцев // Химия гетероциклических соединений. – 1993. – № 12. – С. 1587-1613.

УДК 543.544.941:547.414:615.322

**Е.Б. Нечаева, В.Л. Багирова, А.С. Осипов, Н.Б. Демина**

Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

### Применение хроматографических колонок отечественного производства для анализа органических нитратов в препаратах растительного происхождения

Лекарственные средства, содержащие органические нитраты, применяются в медицинской практике для лечения острой и хронической сердечной недостаточности [1]. В настоящее время в основном применяют препараты, содержащие следующие действующие вещества: тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида 5-мононитрат (ИСМН). Применяют препараты в форме инъекционных растворов, таблеток, капсул, аэрозолей для сублингвального применения. Пролонгированные лекарственные формы широко применяют для предупреждения приступов стенокардии при хронических формах ишемической болезни сердца. Кроме того, нитроглицерин используют в виде мазей, других трансдермальных лекарственных форм, а также капель для приёма внутрь с настойками валерианы, ландыша или красавки [1].

Целью данной работы является исследование возможности применения хроматографических колонок отечественного производства для анализа лекарственных препаратов из группы органических нитратов, в том числе в лекарственных формах, содержащих компоненты растительного происхождения. Следует отметить, что отечественные колонки имеют значительно меньшую стоимость, чем импортные аналоги (в 2-2,5 раза). Контроль качества лекарственных препаратов по показателям «однородность дозирования» и «растворение», а также исследование кинетики высвобождения действующих веществ из пролонгированных лекарственных форм связан с большим объёмом аналитической работы. В этих условиях снижение себестоимости исследований имеет немаловажное значение.

В зарубежных фармакопеях для анализа препаратов данной группы описано применение колонок, содержащих в качестве сорбента силикагель с привитыми октадецильными фрагментами (фаза C18). Конкретные марки колонок обычно не указывается, только в соответствующих статьях Британской Фармакопеи рекомендовано использовать колонки *Nucleosil ODS* или *Nucleosil C18 250*×4,6 мм, 5 мкм (для таблеток и сублингвально-

го спрея нитроглицерина), *Spherisorb ODS2* 250×4,6 мм, 5 мкм (для таблеток ИСМН пролонгированного действия). Для таблеток ИСДН рекомендовано применять колонку *Lichrosorb NH<sub>2</sub>* 250×4,6 мм, 10 мкм в условиях нормально-фазовой хроматографии.

Для контроля взрывчатых веществ в объектах окружающей среды наряду с колонками, содержащими сорбент С18, могут применяться колонки с нитрильными группами. Однако необходимо отметить, что в данном случае анализируемые вещества относятся преимущественно к группе ароматических нитросоединений, физико-химические свойства которых существенно отличаются от свойств органических нитратов, которые применяются в медицинской практике.

На основании вышесказанного, для оптимального подбора хроматографических условий определения органических нитратов было апробировано несколько видов колонок отечественного производства. Сорбенты колонок, которые изучались в данной работе, относились к двум типам: сорбенты типа С18 и сорбенты с нитрильными группами. Колонки других типов в настоящее время не применяются для анализа нитросоединений и органических нитратов.

#### **Материалы и методы**

Работа проводилась с использованием хроматографа "Agilent", серия 1100 (*Agilent Technologies, США*), и изократического хроматографа с детектором *SPD-10A (Shimadzu, Япония)* с программным обеспечением «МультиХром», версия 1,52h (*Амперсэнд, Россия*).

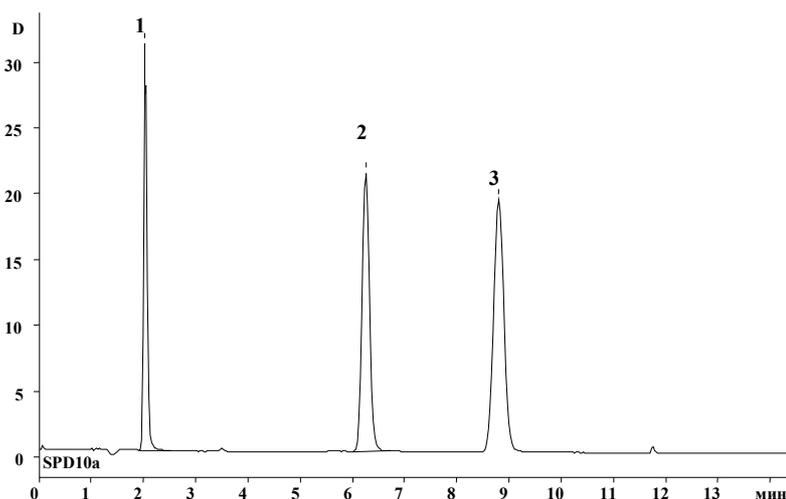
**Хроматографические колонки.** В работе использовались колонки следующих изготовителей: *БиоХимМак (Россия)*, *Элсико (Россия)*, *Phenomenex (США)*.

**Стандартные образцы.** Использовались стандартные образцы органических нитратов Европейской Фармакопеи. Содержание действующих веществ в стандартных образцах: изосорбида 5-мононитрата – 88,9%, изосорбида динитрата – 40% и нитроглицерина – 10%.

**Подготовка проб.** 5 мл препарата «Карниланд» (производство ФГУП «Межбольничная аптека» МЦ УДП РФ) разводили до объема 10 мл подвижной фазой. Таблетки ИСДН пролонгированного действия 0,06 г (производство ЗАО «Фармапэк»). Точную навеску порошка измельченных таблеток (0,4 г) растворяли в мерной колбе вместимостью 100 мл. Среда растворения – смесь ацетонитрила с водой (1:1). Все образцы перед введением в хроматограф фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм (*БиоХимМак, Россия*).

#### **Результаты и их обсуждение**

На рис. 1 приведена хроматограмма разделения модельной смеси стандартных образцов органических нитратов на колонке с сорбентом Диасфер-110-С18. Элюирование компонентов анализируемой смеси осуществлялось в соответствии с числом нитрогрупп в молекуле соединения. Разделение компонентов смеси на колонках Диасорб-130-С16Т, Диасфер-110-С16 и колонках с нитрильными сорбентами имело аналогичный порядок элюирования.



**Рисунок 1 – Хроматограмма разделения смеси органических нитратов: 1 – изосорбида мононитрат, 2 – изосорбида динитрат, 3 – нитроглицерин. Условия анализа: колонка – Диасфер-110-С18 150×4,6 мм, 5 мкм; скорость потока – 1,0 мл/мин; подвижная фаза: ацетонитрил – 25 мМ фосфат (pH 6,5) (50:50); детектирование при 210 нм**

Хроматографирование ИСДН было изучено более детально (табл. 1). Хроматографические параметры пика ИСДН были рассчитаны программой «МультиХром», версия 1,52h с использованием расчётных формул Фармакопеи США. Изменение pH не оказывало значительного влияния на время удерживания ИСДН, однако, применение нейтральных буферных растворов повышало отклик детектора на ИСДН (по нашим данным на 10-15%). В щелочной среде поглощение ИСДН ещё более возрастало. Однако силикагели сорбентов Диасфер и Диасорб неустойчивы в щелочной среде. По данной причине использовалась подвижная фаза с значением pH 6,5. Из приведенной таблицы следует, что хроматографические параметры пиков ИСДН, полученные на отечественных колонках, близки к параметрам пиков, полученных на колонках известных зарубежных изготовителей при использовании аналогичных по составу подвижных фаз (рис. 2).

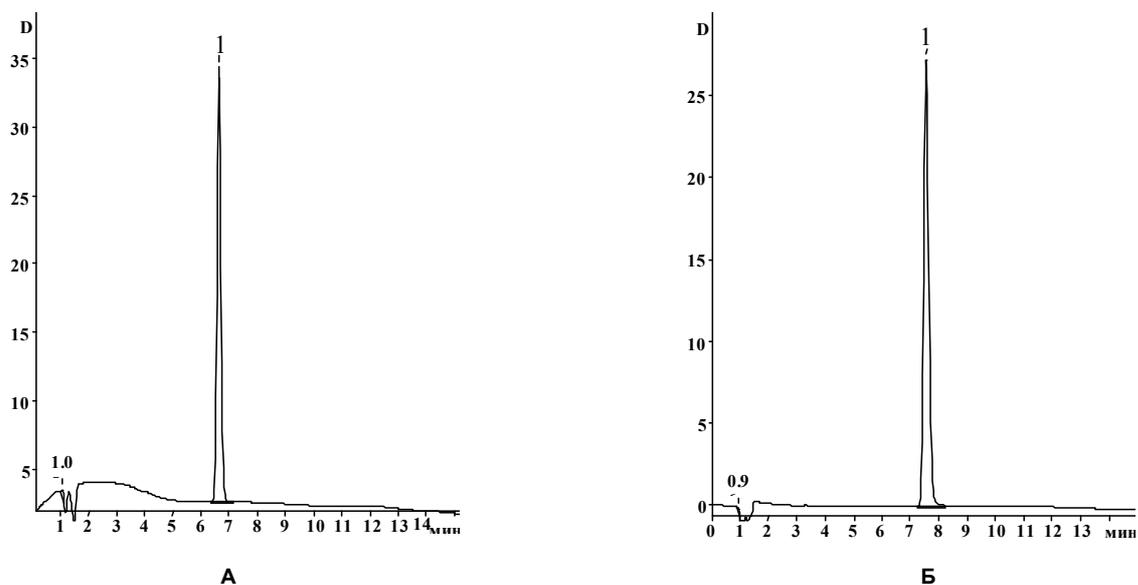
Таблица 1 – Хроматографические параметры определения ИСДН

Условия анализа: колонка, подвижная фаза	Время, мин	K'	ТТ/м	Асимм
Luна C18(2) 150×4,6 мм, 5 мкм, 1 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 3) 40:60	12,73	9,94	72554	1,12
Luна C18(2) 150×4,6 мм, 5 мкм, 1 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 7) 40:60	12,93	10,64	72281	1,08
Luна C18(2) 150×4,6 мм, 5 мкм, 1 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 7) 50:50	6,57	4,57	69182	1,15
Диасфер-110-C18 150×4,6 мм, 5 мкм, 1 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 7) 50:50	7,55	6,90	65365	1,15
Kromasil C18 150×4,6 мм, 5 мкм, 1 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 6,5) 50:50	6,22	5,12	68388	1,13
Диасорб-130-C16T 150×4,0 мм, 6 мкм, 0,8 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 6,5) 50:50	5,57	3,69	59005	0,99
Диасфер 110 C10CN 250×4,0 мм, 5 мкм, 0,8 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 6,5) 50:50	9,62	5,17	67898	0,97
Диасфер 110 нитрил 250×4,0 мм, 5 мкм, 0,8 мл/мин, ацетонитрил 25 мМ фосфат (pH 6,5) 50:50	6,67	2,74	58118	1,19

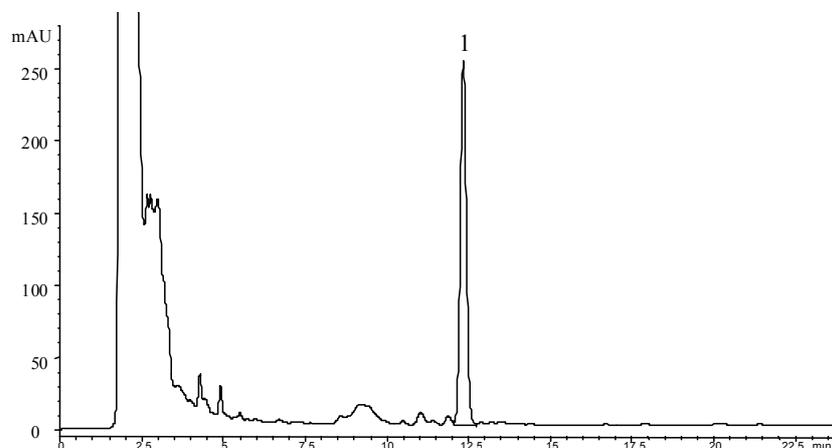
Примечание: время, мин – время удерживания ИСДН в мин, K' – коэффициент ёмкости, ТТ/м – число теоретических тарелок на метр, Асимм. – фактор асимметрии пика ИСДН.

В зарубежных фармакопеях для анализа субстанции и лекарственных форм нитроглицерина описано применение подвижных фаз, состоящих из смеси воды и метанола или воды и ацетонитрила в соотношении 1:1. Для анализа ИСДН и ИСМН применяются более разнообразные по составу подвижные фазы. В Фармакопее США в соответствующих статьях на препараты ИСДН применяются подвижные фазы, состоящие из буферного раствора и органического компонента в соотношении от 45:55 до 52:48. В качестве органического компонента используют метанол или ацетонитрил. Для создания буферного раствора применяют аммония ацетат (pH 4,7), аммония сульфат (pH 3,0) и  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (50 мМ, без корректировки значения pH). В Британской Фармакопее для анализа лекарственных форм ИСМН применяют подвижную фазу состава метанол – вода (30:70). В Европейской и Британской Фармакопее для анализа субстанции и лекарственных форм ИСДН описано применение колонок с аминопропил силикагелем (рекомендовано использовать колонку *Lichrosorb NH<sub>2</sub>* 250×4,6 мм, 10 мкм.) в условиях нормально-фазовой хроматографии. Подвижная фаза: абсолютный этанол – 2,2,4-триметилпентан (15:85). Детектирование осуществляют при 210 нм (подвижные фазы с ацетонитрилом) или при 220-230 нм (подвижные фазы с метанолом). Детектирование при 210 нм более предпочтительно, поскольку увеличивается чувствительность определения.

По нашим данным, уменьшение волны при детектировании с 225 до 210 нм увеличивает отклик детектора на органические нитраты в 2-2,5 раза. На рис. 3 приведена хроматограмма лекарственного препарата «Карниланд». Несмотря на то, что нитроглицерин присутствует в препарате в концентрации 0,04%, его пик чётко детектируется на фоне компонентов настоек валерианы и ландыша.



**Рисунок 2 – Хроматограммы таблеток ИСДН пролонгированного действия, полученные с применением колонок: (А) – Диасфер-110-С18, 5 мкм, 150×4,6 мм, (Б) – Luna 18(2), 5 мкм, 150×4,6 мм, 1 – изосорбида динитрат.  
Условия анализа: подвижная фаза – смесь ацетонитрила с 25 мМ  $K_2HPO_4$  (рН 6,5) 50:50; скорость потока 1,0 мл/мин; детектирование при 210 нм**



**Рисунок 3 – Хроматограмма лекарственного препарата «Карниланд»: 1 – нитроглицерин.  
Условия анализа: колонка (250×4 мм), заполненная сорбентом Диасфер-110-С16 (5 мкм); подвижная фаза – смесь ацетонитрила с водой (1:1); скорость потока – 0,8 мл/мин; детектирование при 210 нм**

### **Выводы**

Колонки с сорбентами типа С18 (Диасфер-110-С18, Диасорб-130-16Т, Диасфер-110-С16) так же, как и колонки с нитрильными группами (Диасфер-110-Нитрил, Диасфер-110-С10СН) могут успешно применяться для анализа лекарственных препаратов из группы органических нитратов. Хроматографические параметры пиков ИСДН и нитроглицерина, полученные на отечественных колонках, практически не отличались от параметров пиков, полученных на колонках известных зарубежных изготовителей.

### **Библиографический список**

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М.Д. Машковский. - М.: Медицина, 2000. - Т. 1. - С. 376-383.

УДК 615.212.7.099.074:543.544.943.3

*Е.В. Никонова, Л.Д. Караева, Т.Х. Вергейчик*Химико-токсикологическая лаборатория ГУЗ «Наркологический диспансер», г. Краснодар  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**Разработка методики определения 11-нор-9-карбокситетрагидроканнабинола в моче с помощью тонкослойной хроматографии**

В последние годы существенно обострилась проблема наркомании в мире и в значительной степени это относится и к России. Незаконный оборот наркотических средств в России составляет более 7 млрд. рублей в год. Лиц, употребляющих опий, в нашей стране около 4 млн. человек, конопли на порядок выше. Общество терпимо относится к каннабису (конопля, гашиш, марихуана, план, дурь, анаша, травка и др.) как к лёгкому наркотику. Привыкание к нему наступает медленнее, чем к алкоголю. Гашиш является чаще всего стартовой ступенью к переходу на более сильные наркотики. Известно, что 40% опийных наркоманов начинали наркотизацию с употребления гашиша [2,3]. Гашиш курят как в чистом виде, так и в смеси с табаком, заваривают с чаем, молоком, обжаривают в масле. Железы конопли вырабатывают смолоподобный секрет, содержащий до 60 веществ – каннабиноидов. К наиболее биологически активным из них относят: тетрагидроканнабинол (ТГК), каннабинол и каннабидиол. Основным психоактивным компонентом марихуаны является  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинол [1].

Вдыхание дыма – наиболее распространённый способ употребления препаратов конопли. Курение приводит к высвобождению до 50% ТГК в кровоток, при пероральном употреблении в кровоток поступает на 30% ТГК меньше [3].

ТГК в организме связывается с белками крови, липидами клеточных мембран и депонируется в жировой ткани. Основным минорным метаболитом в моче является 11-нор-9-карбокситетрагидроканнабинол и его конъюгат с глюкуроновой кислотой [5].

Факт курения гашиша устанавливают с помощью лабораторной диагностики. Краснодарской химико-токсикологической лабораторией при наркологическом диспансере проводятся исследования на содержание ТГК в смывах лица и рук, т.к. обычно при курении гашиш конденсируется на губах, носогубных складках, пальцах, ладонях. Отбор проб осуществляется протиранием рук и лица подозреваемого в курении гашиша ватным тампоном, смоченным спиртом. Часто обследуемые предварительно обмывали лицо и руки водой, а поэтому выявление эпизодических и хронических курильщиков было затруднено. Наибольшую информацию в этом случае даёт анализ мочи подозреваемого. В связи с высокой стоимостью комплектующих материалов в рекомендованной по приказу № 289 МЗ РФ для этих целей ТОХИ-LAB-ТНС, возникла необходимость в разработке методики, которая могла бы применяться в любой лаборатории, не имеющей специального оборудования.

При разработке методики было исследовано более 500 образцов мочи, поступивших в химико-токсикологическую лабораторию из наркологического диспансера, диспансерного отделения, кабинетов экспертизы, лечебных учреждений края для определения наличия каннабиноидов.

В качестве контрольного образца использовалась моча, не содержащая каких-либо наркотических или лекарственных средств, к 5 мл которой добавляли стандартный раствор 11-нор-9-карбокситетрагидроканнабинола из расчёта 25 нг на 1 мл мочи.

***Пробоподготовка мочи к анализу***

5 мл мочи лиц, подозреваемых в употреблении препаратов конопли, и 5 мл контрольной пробы подвергали щелочному гидролизу. Для этого добавляли 500 мкл раствора натрия гидроксида 600 мг/мл. После 20 минутного отстаивания подкисляли уксусной кислотой до pH 2-2,5, перемешивали и выдерживали 10 минут.

***Экстракция каннабиноидов из мочи***

В качестве экстрагента использовали смеси гексан – этилацетат (7:1) и петролейный – диэтиловый эфиры (9:1). Объекты экстрагировали дважды 5 мл экстрагента и центрифугировали 3 мин при 1500 мин<sup>-1</sup>. Органический слой отделяли и высушивали в токе тёплого (60°C) воздуха.

***Исследование с помощью ТСХ***

Сухой остаток растворяли в хлороформе и наносили на линию старта хроматографической пластинки в виде пятна  $d_m$  не >0,3 см. Было проведено испытание шести систем растворителей: ацетон – гептан – кислота уксусная ледяная с разными соотношениями ацетона и гептана и постоянным количеством кислоты уксусной (табл. 1). После высушивания в токе тёплого (40°C) воздуха пластинки детектировали путём опрыскивания спиртовым раствором Прочного Синего Б (0,01% раствор в спирте этиловом 70%) с последующим погружением в аммиачную баню (раствор аммиака 25%).

11-нор-9-карбокситетрагидроканнабинол – стандарт и выделенный из мочи фиксировались в виде полос красного цвета.

**Таблица 1 – Значение  $R_f$  11-нор-9-карбокси- $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола в исследуемых системах растворителей**

№ опыта	Соотношение компонентов в системе ацетон – гептан – кислота уксусная ледяная	Значение $R_f$
1	10:40:0,5	0,06
2	15:35:0,5	0,15
3	20:30:0,5	0,34
4	25:25:0,5	0,52
5	30:20:0,5	0,62
6	40:10:0,5	0,87

На основе анализа полученных данных сделаны следующие выводы. При использовании системы 5 разделение исследуемого вещества и компонентов мочи (в том числе метаболитов никотина, которые обнаруживаются в виде пятен жёлто-оранжевого цвета) было наилучшим. При анализе в системах 3 и 4 не удалось добиться хорошего разделения, особенно при исследовании объектов, подвергшихся изменениям в связи с длительным хранением. В системах 1 и 2 значение  $R_f$  веществ было незначительным.

Использование системы 6 не позволяло чётко идентифицировать исследуемые соединения, т.к. в области их расположения на пластинке накапливались компоненты мочи и обнаружение ТГК было крайне затруднено.

Для выбора хроматографической пластинки были испытаны высокоэффективные пластины для ТСХ ЗАО «Сорбполимер» г. Краснодар с различной толщиной и зернением слоя (табл. 2).

**Таблица 2 – Оценка качества детекции исследуемого вещества в зависимости от типа пластин**

Тип пластины (ПТСХА)	Толщина слоя силикагеля, мкм	Зернение слоя силикагеля, мкм	Качество детекции
1	100	10-25	++
2	100	8-12	+
3	110-120	10-25	+++
4	100	5-17	+
5	алюминиевая подложка		-

Наиболее оптимальными были детекция, чёткое разделение 11-нор-9-карбокси- $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола и компонентов мочи при использовании пластин типа 3.

Таким образом, в результате проведённых исследований, для обнаружения в моче 11-нор-9-карбокси- $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола рекомендуется использовать в качестве экстрагента смесь петролейного и диэтилового эфира (9:1), систему растворителей для ТСХ ацетон – гептан – кислота уксусная ледяная (30: 20:0,5), пластинки ПТСХ-ПВ с толщиной слоя – 110-120 мкм и с зернением – 10-25 мкм.

Для оценки разработанной методики нами проведено сравнение её с известными методами (табл. 3) поляризационного флюороиммуноанализа (ПФИА) на «ТД<sub>х</sub>» – анализаторе фирмы “Abbott” [4].

**Таблица 3 – Результаты сравнения разработанной методики с известными методами**

Количество проб	Получен положительный результат		Получен отрицательный результат	
	разработанной методикой ТСХ	ПФИА	разработанной методикой ТСХ	ПФИА
71	59	61	12	10

С помощью разработанной методики в 1 мл мочи можно обнаружить 25 нг, с помощью ПФИА 10 нг 11-нор-9-карбокси- $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола.

Параллельно исследование проводилось с использованием американской системы тонкослойной хроматографии *TOXI-LAB-THC*. Получены аналогичные результаты.

Результаты анализа проб мочи, отобранной у лиц, подозреваемых в употреблении препаратов конопли, свидетельствуют, что разработанная методика равноценна методике с использованием дорогостоящего оборудования и реактивов фирмы “Abbott” и может быть использована в любой химико-токсикологической лаборатории.

Кроме химического исследования, факт приёма препаратов конопли уточнялся по результатам предварительного диагноза и данным медицинского освидетельствования пациентов врачом-наркологом.

#### **Библиографический список**

1. Еремин, С.К. Анализ наркотических средств / Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. – М.: Мысль, 1993. – 272 с.

2. Балашов, П.С. Основные клинические характеристики наиболее распространенных наркотиков и токсикантов / П.С. Балашов, Т.Г. Крымова // Профилактика и реабилитация в наркологии. - 2002. - № 1. - С. 17-25.
3. Профилактика наркомании, токсикомании, алкоголизма и табакокурения: Нормативные правовые акты / Под ред. В.Л. Беловой. - М.: Нарконт, 2002. - 288 с.
4. Методические указания по поляризационному флуориммуноанализу наркотических и одурманивающих веществ в моче и сыворотке крови на ТД<sub>x</sub>, FL<sub>x</sub> – анализаторах с наборами реагентов фирмы «Abbott». - М., 1997.
5. Clark's isolation and identification of drugs / Ed. Moffat A.C., Second Edition. - The Pharmaceutical Press (London). - 1988. - 1223 p.

УДК 547.458

**Е.В. Новикова, С.И. Ансон, В.М. Смыченко, А.А. Иозеп**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### **Химическая модификация альгиновой кислоты низкомолекулярными соединениями**

Конструирование физиологически активных полимеров на основе полисахаридов позволяет совершенствовать уже известные и создавать новые лекарственные вещества пролонгированного действия с низкой токсичностью. К ним относятся такие полимерные лекарства, как полифер, поликапран, стрептодеказа и другие [1]. Однако хорошо известные и доступные «нейтральные» полисахариды, такие как декстран, крахмал, целлюлоза не содержат функциональные группы, необходимые для связывания БАВ. Для «активации» молекул таких полимеров используют окисление, сульфатирование, нитрование, карбоксиалкилирование и другие процессы. Но как бы эти методы не были успешны, они достаточно длительны и трудоёмки, поэтому огромный интерес представляют полисахариды, уже содержащие в своей молекуле необходимые функциональные группы. К таким полисахаридам относится альгиновая кислота, которая представляет собой линейный полисахарид, состоящий из остатков β-D-маннуриновой и α-L-гулуриновой кислот, находящихся в пиранозной форме и соединённых между собой 1,4-гликозидными связями. Она широко применяется в пищевой промышленности, в биотехнологии и медицине. Препараты на её основе используются для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта: гастритов, панкреатитов, язвенной болезни желудка. Кислота альгиновая положительно влияет на работу печени и желчного пузыря. Альгинаты являются мощными сорбентами радионуклидов, солей тяжёлых металлов, жирных кислот, холестерина, различных аллергенов, бактериальных, грибковых и вирусных токсинов. К сожалению, химические свойства альгиновой кислоты, а также методы её химической модификации очень мало изучены. В связи с этим, целью нашей работы являлось исследование возможности химической модификации альгиновой кислоты низкомолекулярными соединениями для создания физиологически активных полимеров.

Альгиновая кислота выпускается в промышленных масштабах, как в РФ, так и за её пределами. Однако производимые отечественной промышленностью альгиновой кислоты натриевая соль марки ч. (ТУ 6-09-10-535-76) и альгиновая кислота марки ч. (ТУ 6-09-10-851-73) не могут быть использованы для синтеза физиологически активных полимеров (ФАП), т.к. содержат белковые и полифенольные примеси. В связи с этим одной из задач нашего исследования являлась разработка простых и эффективных методов очистки и стандартизации полисахарида.

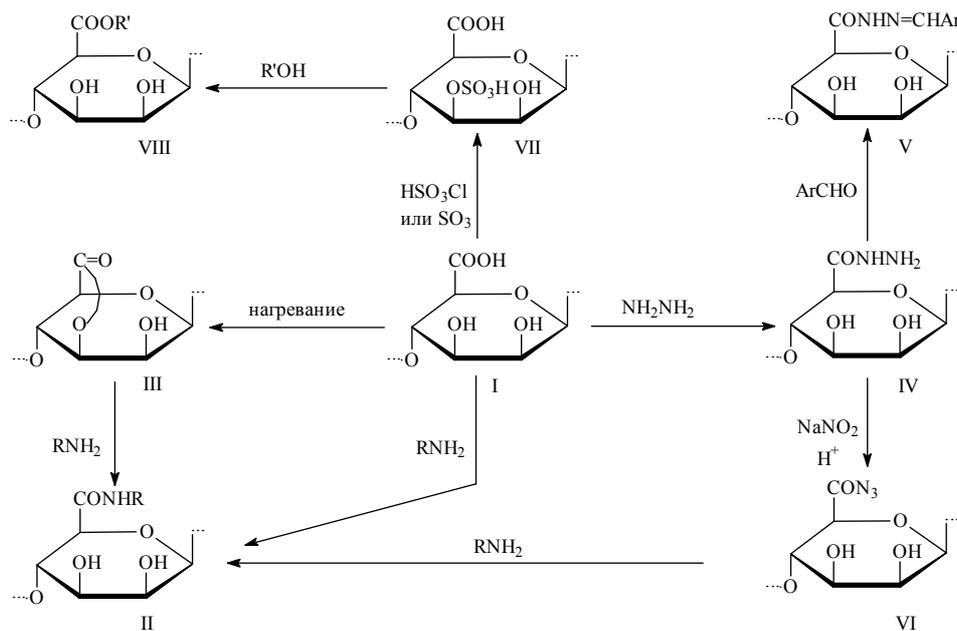
Промышленные образцы альгиновой кислоты и её натриевой соли представляют собой порошки от тёмно-серого до грязно-жёлтого цвета, содержат до 5% азота и поглощают в УФ диапазоне спектра. Для очистки от примесей нами был использован описанный в литературе метод кислотно-основного переосаждения альгиновой кислоты и выделения её в виде натриевых и кальциевых солей, применяемый при получении полисахарида из бурых водорослей [2]. Однако обработка кислоты данным методом не привела к желаемому результату, в связи с чем нами был предложен метод многократного переосаждения альгиновой кислоты в комбинации со стандартным методом очистки полисахаридов от белковых примесей, основанным на денатурации белка под действием хлороформа [3]. Полученная таким образом альгиновая кислота представляет собой порошок белого цвета, растворимый в водно-щелочных растворах, нерастворимый в воде, растворах кислот и спирте этиловом, содержащий не более 1% азота, при интенсивности поглощения не более 0,018 в диапазоне 240-300 нм. Выход продукта – 70%. Такая степень очистки полисахарида позволяет использовать альгиновую кислоту для синтеза ФАП.

К сожалению, предложенный метод достаточно трудоёмкий. В связи с этим нами был разработан более простой и столь же эффективный метод очистки альгиновой кислоты: 3-5% раствор кислоты в 1 М растворе натрия гидроксида центрифугировали для удаления нерастворимых в воде примесей, и полисахарид осаждали концентрированной кислотой хлороводородной. Выпавший осадок центрифугировали и вновь растворяли в 1 М растворе натрия гидроксида. Полученный щелочной раствор диализовали против проточной воды, поддерживая постоянное значение pH 9-10 добавлением раствора натрия гидроксида. Диализ проводили до исчезновения в диализате веществ поглощающих в УФ области. После окончания диализа раствор альгината натрия концен-

трировали в вакууме при 40-50°C, полисахарид осаждали спиртом этиловым и сушили в вакууме при 60°C. Выход продукта – 60-70%. Очищенная таким образом кислота альгиновая не отличается по своим характеристикам от образцов полисахарида, полученных описанным выше методом.

Следует также отметить, что при добавлении к раствору альгиновой кислоты натриевой соли кислоты нами было обнаружено, что до 10% полисахарида остаётся в растворе, в то время как согласно литературным данным, альгиновая кислота растворяется в воде только в виде натриевых и калиевых солей. Образование растворимой в воде фракции возможно связано с уменьшением молекулярной массы полимера вследствие частичной деструкции под действием кислоты. В то же время изучение данной фракции представляет большой практический интерес, т.к. после выделения и очистки она может быть использована для создания ФАП.

Химическую модификацию полисахарида осуществляли по схеме (рис. 1).



**Рисунок 1 – Схема химической модификации:**  
**R = Ph, PhCH<sub>2</sub>, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *n*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R' = Et, Pr**

Реакцию *альгиновой кислоты* (I) с аминами проводили в диметилсульфоксиде, 1,4-диоксане и спирте пропиловом в течение 1-20 ч при температурах от 70 до 101°C и соотношении реагентов от 1 до 10 моль амина на моль карбоксильных групп. Синтез *лактонов альгиновой кислоты* (III) осуществляли нагреванием порошка H<sup>+</sup>-формы полисахарида в вакууме или 1,4-диоксане, толуоле и спиртах этиловом, пропиловом и бутиловом нормальном в течение 1÷6 ч при 61-117°C. Бензиламин ацилировали лактоном кислоты альгиновой в воде или в среде амина в течение 1÷24 ч при 20°C или в кипящем спирте этиловом в течение 2-6 ч, при соотношении реагентов 5 моль бензиламина на 1 моль лактона. *Гидразиды альгиновой кислоты* (IV) получали: а) нагреванием полисахарида в среде гидразина гидрата при 100°C в течение 2-12 ч; б) обработкой кислоты альгиновой смесью гидразин гидрат – спирт бутиловый нормальный – толуол, из которой предварительно отгоняли воду в виде азеотропа, при 70-75°C 12 часов в присутствии катализатора (кислый алюминия оксид); в) реакцией лактона кислоты альгиновой с гидразин гидратом в течение 24 ч при 18-20°C. *Альгиноилгидразоны* (V) получали кипячением гидразида альгиновой кислоты с *n*-нитробензальдегидом в спирте этиловом в течение 1 часа с добавлением каталитических количеств кислоты уксусной ледяной. *Азиды кислоты альгиновой* (VI) получали растворением соответствующих гидразидов в 3% водном растворе натрия нитрита при 0°C с последующим добавлением кислоты уксусной до pH 4 и выдержкой в течение 1,5 ч, а затем кислоты соляной до pH 2 и выдержкой в течение часа. Бензиламин ацилировали азидом альгиновой кислоты в течение 24 ч при 15-20°C. *Сульфатирование полисахарида* проводили: а) сульфотриоксидом в 1,2-дихлорэтане в течение 3 ч при (-5)-0°C; б) хлорсульфоновой кислотой в смеси 1,2-дихлорэтан – 1,4-диоксан в течение 4 ч при (-5)-0°C; в) хлорсульфоновой кислотой в смеси 1,2-дихлорэтан – формамид в течение 4 ч при 50°C.

Очистку модифицированного полисахарида осуществляли переосаждением из раствора натрия гидроксида, диализом против воды или промывкой спиртом этиловым.

Отсутствие низкомолекулярных примесей в синтезированных образцах контролировали методом тонкослойной хроматографии.

Для анализа синтезированных соединений использовали ИК, УФ спектроскопию, элементный анализ по азоту, кондуктометрическое и йодометрическое титрование, гидроксамовую реакцию [4]. Продукты реакции характеризовали по степени замещения  $C_3$  – количество амидных (гидразидных, азидных, сложноэфирных) групп, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера.

На основании результатов эксперимента было установлено, что *альгиновая кислота* ацилирует первичные алифатические амины в 1,4-диоксане и диметилсульфоксиде при температурах выше  $90^{\circ}\text{C}$ , при этом реакция практически заканчивается за 3-4 часа. Увеличение количества амида от 1 до 10 моль на моль карбоксильных групп приводит к росту степени замещения на 30%. Оказалось также, что добавление к 1,4-диоксану 6-8% воды позволяет значительно увеличить выход амида. Вероятно, наличие воды в органическом растворителе приводит к набуханию полисахарида, а следовательно, делает более доступными его реакционные центры. При ацилировании ароматических аминов (анилина, *n*-анизидина и *n*-броманилина) альгиновой кислотой в 1,4-диоксане и спирте пропиловом была установлена линейная зависимость между  $pK_a$  амина и выходом целевого продукта. Кроме того, как и следовало ожидать, степень превращения карбоксильных групп в амидные зависит от характера заместителя в ароматическом кольце. Введение в *n*-положение по отношению к аминогруппе электронодонорных заместителей увеличивает нуклеофильность амина и, следовательно, его способность вступать в реакции ацилирования. Наоборот, введение электроноакцепторных заместителей уменьшает число амидных групп в продуктах реакции.

*Лактоны* (внутримолекулярные сложные эфиры) альгиновой кислоты (III) образуются при нагревании полимера в вакууме или инертном растворителе, причём в разных реакционных средах с повышением температуры и времени реакции число лактонов в полисахаридных образцах увеличивается приблизительно одинаково. Учитывая деструкцию полисахарида при повышенных температурах, «лактонизацию» альгиновой кислоты лучше проводить при температурах, не превышающих  $120^{\circ}\text{C}$ . Полученные таким образом лактоны альгиновой кислоты при взаимодействии с алифатическими аминами легко образуют амиды (II). Наибольшая степень превращения сложноэфирных групп в амидные (до 38%) достигается при проведении реакции в органическом растворителе или в среде самого амина. При этом следует отметить, что в воде наряду с ацилированием, вероятно, идёт и гидролиз амидных групп, поэтому с увеличением времени реакции степень замещения в полученных амидах уменьшается.

В результате исследования реакции кислоты альгиновой с гидратом гидразина было установлено, что наиболее удобным методом синтеза *гидразидов альгиновой кислоты* (IV) является нагревание полимера в гидразингидрате при  $100^{\circ}\text{C}$ . Этот метод позволяет получить образцы полисахарида, содержащие до 47% гидразидных групп, при этом рост  $C_3$  прямо пропорционален увеличению времени реакции. Установлено также, что все образцы гидразидов альгиновой кислоты в натриевой форме хорошо растворяются в воде. В то же время, из литературных источников известно, что полученные в аналогичных условиях гидразиды карбоксиалкилполисахаридов, даже при малой степени замещения, теряют растворимость при высушивании. Этот факт авторы объясняют сшиванием молекул полимера за счёт образования диацилгидразина. В связи с этим можно предположить, что в случае кислоты альгиновой диацилгидразина практически не образуются. Полученные таким образом гидразиды кислоты альгиновой были использованы для модификации полимера ароматическими альдегидами. В результате было показано, что в зависимости от условий реакции с *n*-нитробензальдегидом реагирует от 89 до 100% гидразидных групп полисахарида, а для завершения реакции достаточно 30 минут.

Диазотирование гидразидов альгиновой кислоты привело к образованию соответствующих *азидов* (VI). Азидные группы в модифицированном полисахарида были обнаружены с помощью ИК спектроскопии по появлению полосы поглощения  $\nu(N_3)$   $2128\text{ см}^{-1}$ . Оказалось, что азиды кислоты альгиновой, так же как саму альгиновую кислоту и её лактоны, можно использовать для синтеза амидов (II).

С целью получения растворимых в воде и растворах кислот образцов альгиновой кислоты были исследованы различные методы *сульфатирования*. При этом следует отметить, что независимо от метода сульфатирования альгинаты натрия легче вступают в реакцию, чем альгиновая кислота. Сульфатирование кислотой хлорсульфоновой в смеси 1,2-дихлорэтан – формамид является наиболее технологичным методом синтеза сульфатов альгиновой кислоты (VII). Метод позволяет проводить реакцию при температурах выше  $0^{\circ}\text{C}$ , в гомогенных условиях на завершающей стадии и получать образцы со степенью сульфатирования до 0,5. Синтезированные образцы растворяются в воде и водных растворах кислот. Сульфатированная альгиновая кислота была использована для ацилирования алифатических аминов и этерификации алифатических спиртов. Оказалось, что сульфатированные образцы полисахарида легче вступают в описываемые реакции, чем исходная альгиновая кислота. Это, вероятно, можно объяснить тем, что введение сульфогруппы в молекулу альгиновой кислоты уменьшает прочность межмолекулярных связей в полимере, изменяет его конформацию и облегчает доступ нуклеофила

к карбоксильной группе. Кроме того, сульфогруппа, вероятно, оказывает каталитическое влияние на реакцию этерификации альгиновой кислоты с алифатическими спиртами.

Таким образом, альгиновая кислота реагирует с N- и O-нуклеофилами с образованием амидов, гидразидов, альгиноилгидразонов альдегидов, азидов. При сульфатировании полисахарида повышается активность карбоксильных групп и образуются образцы, растворимые в воде и водных растворах кислот и щелочей. В связи с этим альгиновая кислота, выпускаемая отечественной промышленностью, после дополнительной очистки может использоваться для конструирования физиологически активных полимеров.

#### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: В 2 т. - 14-е изд., перераб. и доп.* / М.Д. Машковский. - М.: Изд-во Новая волна, 2000. - Т. 2. - 608 с.
2. Усов, А.И. *Альгиновые кислоты и альгинаты* / А.И. Усов // *Успехи химии*. - 1999. - Вып. 68. - № 11. - С. 1051-1061.
3. *Методы химии углеводов* / Под ред. Н.К. Кочеткова. - М.: Мир, 1975. - 445 с.
4. *Спектрофотометрический метод анализа водорастворимых полисахаридальдегидов* / А.А. Иозеп, О.Б. Суворова, Л.И. Иозеп, Б.В. Пассет // *Жур. прикл. химии*. - 1998. - Вып. 71. - № 7. - С. 1202-1205.

УДК 615.453.3'6.014.47

**Л.П. Овчаренко, Г.Г. Израилова, Л.С. Кузнецова, Е.С. Ващенко, С.П. Сенченко**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### Изучение стабильности гранул рифампицина и изониазида

В настоящее время для лечения туберкулёза, вызванного *M. tuberculosis* штаммов, устойчивых к изониазиду, разработаны схемы лечения, в которых назначается совместное применение туберкулостатических лекарственных веществ 1-го и 2-го ряда. Наиболее часто больным с тяжёлыми формами как лёгочного, так и внелёгочного туберкулёза назначают изониазид совместно с рифампицином [1,2].

В Пятигорской ГФА ведутся исследования по разработке комбинированного лекарственного препарата рифампицина и изониазида (гранулы). Целью настоящего исследования явилось изучение взаимного влияния изониазида и рифампицина на скорость деструкции ингредиентов в гранулах.

Предварительно были разработаны методики хроматографического контроля в тонком слое сорбента стабильности изониазида и рифампицина при совместном присутствии [3].

На хроматограммах образцов лекарственных веществ изониазида и рифампицина, хранившихся при температуре 90°C, дополнительное пятно продукта деструкции изониазида появляется на 20-й день хранения, а рифампицина – на 25-й.

При хроматографировании подвергнутых термостатированию при 90°C модельных смесей, содержащих рифампицина 0,75 г и изониазида 0,5 г, а также гранул, было установлено, что рифампицин подвергается деструкции быстрее, чем изониазид.

Для получения более полной информации о процессах деструкции изониазида и рифампицина как в модельных смесях, так и в гранулах, исследования проводили в изотермических условиях в двух температурных режимах при 60 и 90°C. В качестве опытных образцов использовали 3 серии гранул, субстанции изониазида и рифампицина, а также модельную смесь субстанций, с содержанием в ней ингредиентов в количествах, соответствующих лекарственному препарату. Контроль стабильности проводили методом капиллярного электрофореза и спектрофотометрически.

Установлено, что после непродолжительного периода индукции концентрация лекарственных веществ равномерно уменьшается, а зависимость логарифма концентрации от времени термостатирования линейна. Это характерно для реакций первого порядка. Пользуясь уравнением Аррениуса [4], рассчитали константы скорости реакций разложения изониазида и рифампицина в гранулах и субстанциях, средние значения которых приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Константы скорости реакций разложения**

Температурный режим	Изониазид			Рифампицин		
	субстанция	гранулы	модельная смесь	субстанция	гранулы	модельная смесь
60 С	$2,25 \times 10^{-6}$	$1,81 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-5}$	$1,24 \times 10^{-5}$	$5,07 \times 10^{-5}$	$4,50 \times 10^{-5}$
90 С	$4,54 \times 10^{-5}$	$2,52 \times 10^{-4}$	$1,42 \times 10^{-4}$	$1,76 \times 10^{-4}$	$3,69 \times 10^{-4}$	$2,71 \times 10^{-4}$

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что при повышенных температурах (60 и 90°C) константы скорости разложения изониазида в субстанции на порядок ниже, чем таковые в модельных смесях и в гранулах. Значения констант скорости разложения рифампицина также уменьшаются в 1,5-4,0 раза соответственно. Следовательно,

стабильность как рифампицина, так и изониазида в субстанции выше, чем при совместном присутствии в модельных смесях и гранулах. Вероятно, это объясняется возможным взаимодействием рифампицина и изониазида. Кроме того, можно предположить, что уменьшение стабильности ингредиентов лекарственного препарата зависит от технологических приёмов, имеющих место при производстве гранул.

Определение сроков годности гранул изониазида с рифампицином проводили в соответствии с действующей «Инструкцией по определению сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре». В качестве критерия доброкачественности термостатируемых образцов было взято содержание посторонних примесей. В соответствии с действующей НД для рифампицина суммарное содержание примесей не должно превышать 4%, а для изониазида содержание свободного гидразина не более 0,02%.

Срок годности гранул определяли по формуле:

$$C = K \cdot C_э + C_о,$$

где  $K$  – коэффициент соответствия для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения;  $C_э$  – срок экспериментального хранения, сутки;  $C_о$  – промежуток между датой изготовления лекарственного препарата и началом его экспериментального хранения, сутки

Срок годности гранул устанавливали на основании массовой доли посторонних примесей в рифампицине, так как это лекарственное вещество, как указано выше, разлагается в гранулах быстрее изониазида.

Срок годности гранул в эксперименте хранения при 90°C составил 13 дней, а при 60°C – 114 дней.

При вычислении срока годности гранул при 20°C получили 1664 и 1824 суток (соответственно). Так как сроки годности, найденные при различных температурах, различаются между собой не более чем на 180 суток, за срок хранения гранул при 20°C можно принять среднеарифметическое значение сроков годности, установленных при двух температурных режимах. Для гранул он составляет 1744 суток, что соответствует четырём годам хранения.

#### Библиографический список

1. Визель, А.А. Туберкулёз / А.А. Визель. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 208 с.
2. Буданов, С.В. Лечение лекарственно-резистентного туберкулёза / С.В. Буданов, Г.Б. Соколова // Клиническая фармакология. – 2002. - № 2. – С. 61-65.
3. Выбор условий хроматографического контроля чистоты и стабильности изониазида и рифампицина в смеси / Е.В. Компанцева, Л.П. Овчаренко, Г.Г. Израилова, Ю.А. Киреева // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования: Материалы 2-й Всерос. конф. - Воронеж, 2005. – С. 341-345.
4. Панченков, Г.М. Химическая кинетика и катализ / Панченков Г.М., Лебедев В.П. – М.: Химия, 1985. – 592 с.

УДК 615.281.014.47.015.14'4.07

Л.П. Овчаренко, Е.В. Компанцева, В.А. Ушакова

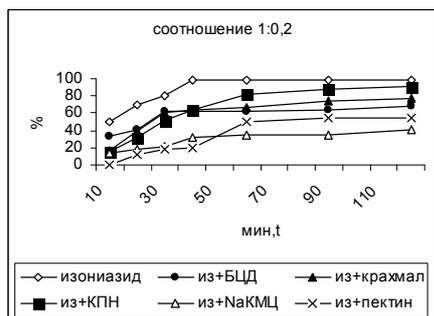
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение влияния полимеров на степень фармацевтической доступности изониазида и этамбутола гидрохлорида

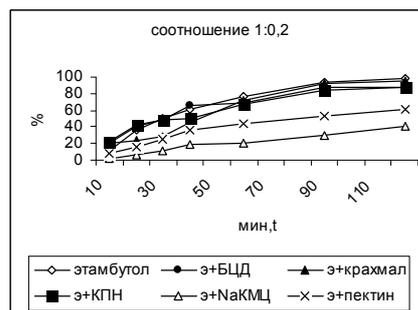
По данным современной медицинской статистики уровень заболеваемости туберкулёзом населения РФ остаётся на высоком уровне. Для лечения этого тяжёлого заболевания используются противотуберкулёзные лекарственные препараты первого и второго ряда, к которым относятся изониазид и этамбутола гидрохлорид.

Целью работы являлось изучение влияния полимеров на скорость высвобождения изониазида и этамбутола гидрохлорида для поиска композиции вспомогательных веществ, обеспечивающих пролонгирование.

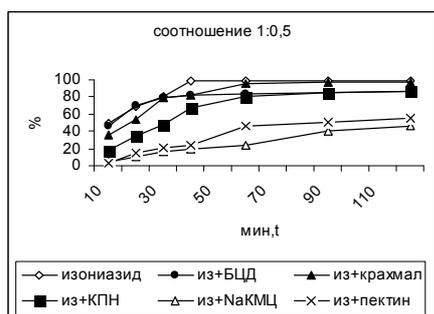
Для достижения поставленной цели была проведена сравнительная оценка динамики высвобождения изониазида и этамбутола гидрохлорида как из субстанций, так и из модельных смесей (рис. 1). Предварительно готовили композиции изониазида с этамбутола гидрохлоридом в соотношении 1:1, а также их модельные смеси с высокомолекулярными соединениями (ВМС) в соотношениях 1:0,2; 1:0,5; 1:1; 1:2 соответственно. Использовались следующие ВМС: крахмал водорастворимый, пектин цитрусовый, натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), комплексный полимерный носитель (КПН-1), β-циклодекстрин (БЦД) с молекулярными массами 37000, 300000, 30000, 570000, 1279, соответственно. Согласно литературным данным, лекарственные вещества (ЛВ) при изготовлении лекарственных форм могут взаимодействовать со вспомогательными веществами, что существенно влияет на их биодоступность [1,2]. Поэтому смеси готовили методом диспергирования с длительностью смешивания 10 мин и 2 ч, что позволяет учитывать возможные технологические процессы (смешивание, гранулирование, прессование).



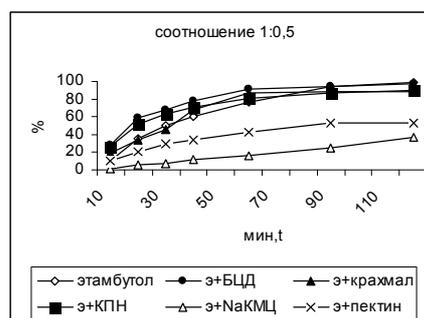
А



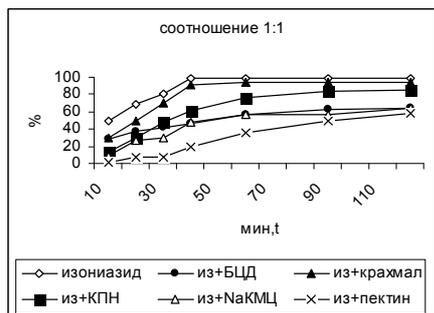
Б



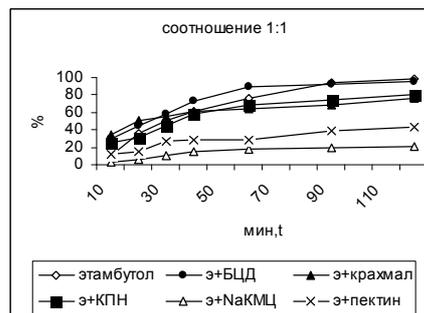
В



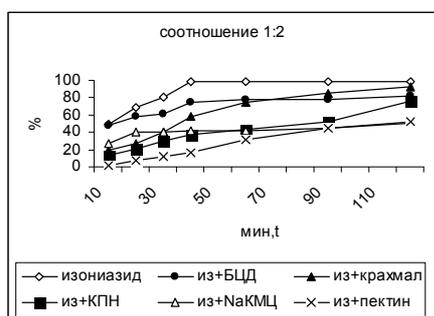
Г



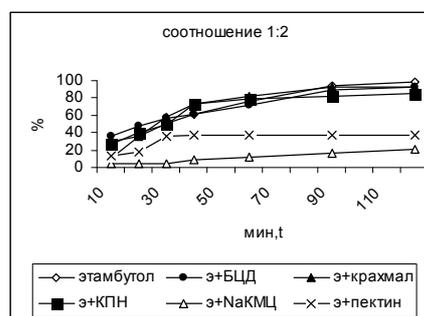
Д



Е



Ж



З

Рисунок 1 – Графики зависимости степени высвобождения изониазида и этамбутола гидрохлорида из модельных смесей с ВМС в различных соотношениях ЛВ: ВМС (А, Б – 1:0,2; В, Г – 1:0,5; Д, Е – 1:1; Ж, З – 1:2)

Соотношения ЛВ и ВМС были выбраны с учётом технологических приёмов использования полимеров как вспомогательных веществ. Исследование возможного взаимодействия ЛВ с ВМС проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве полупроницаемой мембраны использовался отмытый от лака целлофан толщиной 30 мкм. В качестве акцепторной фазы служила вода. Пробы диализата отбирали через 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120 мин. В них определяли содержание изониазида спектрофотометрическим методом. Определение оптической плотности проводили на спектрофотометре *СФ-56* в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм относительно воды при 262 нм.

Определение этамбутола гидрохлорида проводили методом меркуриметрии, в качестве титранта использовали свежеприготовленный раствор ртути (II) нитрата 0,01 М, индикатор – дифенилкарбазид.

По полученным данным строили графики зависимости степени высвобождения ингредиентов из модельных смесей, представленные на рис. 1.

Полученные результаты показывают, что изониазид и этамбутола гидрохлорид высвобождаются из субстанций на 80% за первые 30-40 мин эксперимента, а полное их высвобождение в диализат наблюдается через 1 ч. При исследовании модельных смесей с БЦД, крахмалом, КПП-1 через 120 мин наблюдалось высвобождение изониазида и этамбутола гидрохлорида в среднем на 90%. Следовательно, можно предположить, что эти полимеры не будут обеспечивать пролонгированное высвобождение как изониазида, так и этамбутола гидрохлорида из лекарственного препарата.

В смеси с NaКМЦ во всех соотношениях высвобождение изониазида и этамбутола гидрохлорида за 120 мин составляет 50 и 30%, соответственно. Пектин в соотношении 1:0,5 и 1:1 за этот же период времени обеспечивает высвобождение изониазида и этамбутола гидрохлорида на 50%.

Таким образом, использование пектина и NaКМЦ в качестве наполнителя в соотношениях 1:0,5 и 1:1 в лекарственном препарате, содержащем изониазид и этамбутола гидрохлорид, может обеспечить пролонгированное высвобождение ЛВ.

#### Библиографический список

1. Влияние пираретама на растворимость и скорость растворения анестезина / Л.Е. Жнякина, М.Л. Ткаченко, А.С. Космынин и др. // *Фармация*. – 2001. – Т. 49, № 4. – С. 28-29.
2. Ткаченко, М.Л. Особенности растворения в системе парацетамол – кислота аминаокапроновая / М.Л. Ткаченко, Л.Е. Жнякина, А.С. Космынин // *Хим.-фармац. журн.* – 2002. – Т. 36, № 11. – С. 55-56.

УДК 615.281.014.27.074543.422.3.062

Л.П. Овчаренко, В.А. Ушакова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка методик количественного определения изониазида и этамбутола гидрохлорида при совместном присутствии

Для лечения различных форм туберкулёза применяется стандартная схема, включающая одновременное применение нескольких противотуберкулёзных препаратов, отличающихся по химической структуре и механизмам действия. Во всех случаях основным терапевтически активным веществом является изониазид. За рубежом созданы комбинированные лекарственные препараты (ЛП), сочетающие изониазид с другими лекарственными веществами (ЛВ), такими как этамбутол, рифампицин, пиридоксина гидрохлорид, пипразинамид [1,2].

В настоящее время в *Пятигорской государственной фармацевтической академии* ведутся исследования по разработке комбинированного ЛП, содержащего изониазид и этамбутола гидрохлорид. Целью настоящей работы стало обоснование методик количественного определения ингредиентов.

Для количественного определения изониазида описаны методики фотометрического, хроматографического, титриметрического анализа, основанные на его физико-химических свойствах. В НД для количественного определения этамбутола гидрохлорида описан только титриметрический метод. Для анализа изониазида был выбран спектрофотометрический метод. Исследования проводились на спектрофотометре *СФ-56* в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя. Как показано в работе [3], оптимальным растворителем является вода. Изучение спектральных характеристик изониазида и этамбутола гидрохлорида показало, что характер и интенсивность поглощения растворов изониазида в присутствии этамбутола гидрохлорида не отличаются от данных спектральных характеристик растворов изониазида в тех же концентрациях, т.е. этамбутола гидрохлорид не будет мешать определению изониазида. Для СО изониазида, соответствующего требованиям действующей НД, были установлены спектральные характеристики:  $\lambda_{\max}=262\pm 2$  нм,  $E_{1\text{см}}^{1\%}=300,55\pm 2,12$ , линейность наблюдается в концентрациях 2,0-10,0 мкг/мл, стабильность растворов во времени 2 ч.

Основываясь на полученных данных, была разработана методика спектрофотометрического определения изониазида в модельных смесях, содержащих по 0,15 г изониазида и этамбутола гидрохлорида. Расчёт содержания изониазида в модельной смеси проводили по раствору СО изониазида в концентрации 0,0004%.

Для количественного определения этамбутола гидрохлорида в модельной смеси использовали методы аргентометрии и меркуриметрии. Аргентометрическое и меркуриметрическое определение этамбутола гидрохлорида в модельной смеси проводили с использованием титрантов раствора серебра нитрата 0,1 М и раствора ртути (II) нитрата 0,1 М, соответственно. В качестве индикаторов применяли бромфеноловый синий для аргентометрии и дифенилкарбазон – для меркуриметрии. Изониазид не мешает аргентометрическому определению этамбутола гидрохлорида, так как значения рН растворов модельных смесей находились в интервале 4,0-4,5.

Статистически обработанные результаты шести параллельных определений для трёх различных концентраций изониазида в модельных смесях с этамбутола гидрохлоридом приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения изониазида и этамбутола гидрохлорида в модельных смесях, г

Взято изониазида		Найдено изониазида		
		Метрологические характеристики		
		Х <sub>ср.</sub>	ΔХ	ε, %
0,1350		0,1369	0,0015	1,1
0,1500		0,1509	0,0016	1,0
0,1650		0,1646	0,0011	0,7
Взято этамбутола гидрохлорида		Найдено этамбутола гидрохлорида		
		Метрологические характеристики		
		Х <sub>ср.</sub>	ΔХ	ε, %
аргентометрия	0,1500	0,1501	0,0028	1,8
	0,1500	0,1502	0,0025	1,6
	0,1500	0,1507	0,0019	1,2
меркуриметрия	0,1500	0,1506	0,0016	1,1
	0,1500	0,1505	0,0013	0,9
	0,1500	0,1510	0,0009	0,6

Таким образом, спектрофотометрическое определение позволяет достоверно оценить количественное содержание изониазида в модельной смеси с относительной погрешностью, не превышающей ±1,1%.

Определение этамбутола гидрохлорида в модельной смеси можно проводить как аргентометрически, так и меркуриметрически, поэтому для выбора оптимального метода анализа провели метрологическую сравнительную оценку двух методов анализа по воспроизводимости. Осуществили совместную статистическую обработку по двум методам анализа. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Данные сравнительной метрологической оценки двух методов анализа этамбутола гидрохлорида

Показатель	Методы анализа	
	аргентометрия	меркуриметрия
μ	0,1500	0,1500
f	5	5
$\bar{x}$	0,1501	0,1506
S <sup>2</sup>	7,0×10 <sup>-6</sup>	2,4×10 <sup>-6</sup>
S	0,0026	0,0016
P	95%	95%
t(P, f) <sub>таб.</sub>	2,57	2,57
Δх	0,0028	0,0016
ε	1,8	1,1
t <sub>выч.</sub>	0,09	0,92
F(P, f <sub>1</sub> , f <sub>2</sub> ) <sub>табл.</sub> P 99%	10,97	
F <sub>выч.</sub>	2,90	
δ	—	—

В обоих случаях рассчитанный коэффициент Стьюдента меньше табличного значения, что свидетельствует об отсутствии систематической погрешности. Относительная погрешность результатов также невелика. Рассчитанный критерий Фишера меньше табличного значения, это свидетельствует о достаточной воспроизводимости результатов. И для анализа может быть использован как один, так и второй метод. Так как относительная погрешность меркуриметрического определения меньше в 1,5 раза, чем аргентометрического, то для количественного определения этамбутола гидрохлорида в смеси с изониазидом можно рекомендовать меркуриметрию.

**Библиографический список**

1. Соколова, Г.Б. Эффективные и щадящие режимы химиотерапии больных туберкулезом легких: Пособие для врачей-фтизиатров / Г.Б. Соколова. – М., 1998. – 17 с.
2. Скулкова, Р.С. Туберкулез: Актуальные проблемы медицинской и лекарственной помощи / Р.С. Скулкова // Фармация. – 1998. – Т. 47, № 6. – С. 7–9.
3. Овчаренко, Л.П. Исследования соединений включения лекарственных веществ производных изоникотиновой кислоты с  $\beta$ -циклодекстринами: Автореф. дис. ... канд. фармацев. наук / Л.П. Овчаренко. – Пятигорск, 1991. – 22 с.

УДК 615.322:582.736.3].074:543.062(470.620)

**О.С. Охременко, А.Ю. Айрапетова, В.И. Погорелов, В.В. Верецагина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Количественное определение флавоноидов в плодах софоры японской**

Постоянно повышающиеся требования к качеству растительного сырья и препаратов из него вызывают необходимость количественной оценки содержания действующих веществ.

Известно, что основными биологически активными веществами плодов софоры японской являются флавоноиды, среди которых содержание рутина в зрелых плодах достигает 6%.

Цель работы: подбор условий оптимального экстрагирования флавоноидов из плодов софоры японской, собранной в Краснодарском крае в 2004 году, идентификация их методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) и разработка методики их количественного определения в сырье.

Известно, что при анализе растительного сырья одной из наиболее важных стадий является исчерпывающая экстракция действующих веществ. Процесс экстракции зависит от степени измельчения сырья, типа экстрагента, времени экстракции и т.д. Из данных табл. 1 видно, что оптимальная концентрация флавоноидов в извлечении достигается измельчением сырья до 1 мм, при соотношении сырья и экстрагента 1:50, нагревании с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 60 минут, используя дробную экстракцию.

**Таблица 1 – Результаты количественного определения суммы флавоноидов в плодах софоры японской**

Показатель	Содержание флавоноидов, %
<b>Степень измельчения сырья, мм</b>	
0,5	6,13
1,0	6,13
2,0	6,02
3,0	5,98
5,0	5,65
<b>Экстрагент</b>	
Вода	2,24
Спирт этиловый, %	
20	3,72
40	5,08
50	6,13
70	5,87
96	2,41
<b>Вид экстракции</b>	
Обычная	4,58
Дробная	6,13
<b>Соотношение сырья и экстрагента</b>	
1:10	1,36
1:40	4,47
1:50	6,13
1:100	6,13
<b>Время извлечения, мин</b>	
30	5,90
45	4,64
60	6,13
90	3,60

Для идентификации флавоноидов в плодах использовали извлечение, полученное со спиртом этиловым 50% методом ТСХ на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» в системе растворителей этилацетат – вода – муравьиная кислота в сравнении с веществом-свидетелем рутином [1].

На хроматограмме испытуемого раствора проводили оценку зон полученных пятен. Обнаруживали 2 пятна жёлтой окраски и 4 пятна оранжево-красной окраски в УФ свете при 254 нм относительно рутина со значениями  $R_s$  0,72; 0,96; 1,17; 1,67; 2,26; 3,5.

Сравнительную количественную оценку флавоноидов в полученных извлечениях проводили методом дифференциальной спектрофотометрии на основе реакции комплексообразования с алюминия хлоридом [2].

Дифференциальные спектры поглощения флавоноидов плодов софоры были близки по положению максимума ( $403 \pm 2$  нм) спектру поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом (408 нм).

Установлено, что содержание флавоноидов в исследуемом образце составляло 6,13% в пересчёте на рутин. Относительная погрешность определения при доверительной вероятности 0,95 не превышала  $\pm 4,8\%$ . Опыт со стандартной добавкой рутина показал отсутствие систематической ошибки.

Таким образом, методом ТСХ проведена идентификация флавоноловых соединений в плодах софоры японской, собранной в Краснодарском крае. Методом дифференциальной спектрофотометрии установлено количественное содержание в пересчёте на рутин.

#### **Библиографический список**

1. К вопросу определения флавоноловых соединений в плодах софоры японской / Н.М. Ахмедходжаева, А.Н. Свечникова, В.А. Бандюкова и др. // Фармация. - 1986. - Т. 35, № 5. - С. 61-62.
2. Беликов, В.В. Реакции комплексообразования в анализе флавоноидов / В.В. Беликов, Т.В. Точкова // Фенольные соединения и их физиологические свойства. - Алма-Ата, 1973. - С. 168-172.

УДК 615.072:615.322

**Е.И. Пасько, Е.И. Саканян, К.Э. Кабишев, Л.Ф. Стрелкова, М.А. Царькова**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### **Разработка технологии и показателей качества стандартного образца, используемого для оценки качества лекарственного средства «Фитолон»**

Изучение отечественного рынка лекарственных средств, рекомендуемых для профилактики и лечения анемий различной этиологии, свидетельствует о перспективности проведения углублённых исследований в этой области. Представляется целесообразным определение возможных природных источников железа или же субстанций природного происхождения, способных стимулировать выработку гемоглобина. Среди перспективных в этом отношении фитопрепаратов следует отметить капли для внутреннего употребления «Фитолон». Это лекарственное средство разработано на основе биологически активной добавки к пище (БАД) «Фитолон», для которой в результате многолетнего использования доказана перспективность применения в случае железодефицитной анемии [1].

БАД «Фитолон» создан на основе биологически активных веществ, выделенных из бурой морской водоросли ламинарии сахаристой (*Laminaria saccharina* L.). Как показали исследования, её основной фармакологический эффект обусловлен наличием медных производных хлорофилла.

Известно, что хлорофилл и его производные являются активными переносчиками микроэлементов из биологических мембран в клетки, есть сведения о возможности с помощью хлорофилла ускорять абсорбцию железа в кишечнике [2].

Структурное сходство хлорофилла с гемом гемоглобина явилось основанием для изучения гемопозитических свойств различных препаратов, созданных на основе этого пигмента. В частности было установлено, что хлорофиллсодержащие препараты стимулируют кроветворение как у интактных животных, так и у животных с различными видами анемий [1].

Исследования отечественных препаратов хлорофилла – хлорофиллипта и хлорофиллина натрия, а также БАД к пище «Фитолон» – позволили выявить положительное влияние этих средств на кроветворение при различных видах анемий, в том числе на нормализацию показателей белой крови [1].

Однако природные производные хлорофилла легко окисляются. Более стойкими являются медные производные хлорофилла (МПХ), в которых атом магния в пиррольном кольце заменён на атом меди.

МПХ имеют такой же спектр биологических свойств, как и другие производные хлорофилла, в том числе обладают гемопозитическими свойствами. При этом МПХ оказывают более сильное антигемолитическое действие, чем другие производные хлорофилла [3].

Клиническая практика показала высокую активность «Фитолона» в лечении железодефицитных анемий. Наиболее существенные результаты получены при назначении «Фитолона» больным, перенёсшим хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и имеющим послеоперационную анемию. Восстановление показателей гемоглобина и эритроцитов до нормальных величин

происходило уже через неделю от начала приёма БАД к пище «Фитолон», что выгодно отличает её от препаратов железа, при приёме которых нормализация кровотока происходит через 1-2 мес. [1].

«Фитолон» показал хорошие результаты и при лечении железодефицитной анемии беременных. При назначении только препаратов железа повышение уровня гемоглобина в крови происходит не ранее, чем через 35 дней от начала лечения. При сочетании препаратов железа с «Фитолоном» повышение уровня гемоглобина наступало на 18-22-й день от начала комбинированной терапии. Кроме того, использование «Фитолон» улучшало переносимость препаратов железа, позволяло производить приём последних более длительно [1].

В связи с высокой эффективностью и отсутствием побочных эффектов целесообразна разработка на основе БАД «Фитолон» лекарственного средства для лечения и профилактики железодефицитной анемии. Это влечёт за собой комплекс исследований по стандартизации фитопрепарата.

Как показали фитохимические исследования, основным действующим веществом БАД «Фитолон» являются медные производные хлорофилла, большей частью представленные медной солью феофитина *a*.

Целью нашей работы является разработка способа получения стандартного образца – феофитината меди, предназначенного для стандартизации лекарственного препарата на основе медных производных хлорофилла.

В связи с тем, что содержание хлорофилла в слоевищах ламинарии невелико (0,01%), выделение феофитина проводилось из крапивы двудомной, которая, как известно, является источником хлорофилла (сухая трава крапивы содержит 0,76% хлорофилла). В отличие от слоевищ ламинарии, где содержатся в основном производные хлорофилла *a* (небольшая примесь хлорофилла *c*), в листьях крапивы содержится как хлорофилл *a*, так и хлорофилл *b*.

Выделение феофитина производилось из сухих измельчённых листьев крапивы двудомной по общеизвестной методике [3].

Полученную смесь феофитинов обрабатывали спиртовым раствором меди хлорида при комнатной температуре. Полученный раствор выпаривали, растворяли в хлороформе и промывали от избытка медной соли водой.

Для разделения смеси феофитинов использовали препаративную ТСХ (система: петролейный эфир – ацетон (4:1), пластинки марки «Сорбфил»).

Подлинность и чистоту медной соли феофитина *a* подтверждали методами УФ спектрофотометрии (рис. 1), ИК спектрометрии (рис. 2), а также методом ВЭЖХ [3].

Инфракрасный спектр меди феофитината, высушенного при температуре от 100 до 105°C в течение 1,5 ч, в области частот от 500 до 4000  $\text{см}^{-1}$  представлен на рис. 2. В ИК спектре меди феофитината по сравнению с ИК спектром феофитина *a* наблюдаются изменения в области «отпечатков пальцев», а также исчезновение полос, отвечающих за валентные колебания NH-групп, что подтверждает образование комплексного соединения с ионами меди.

Ультрафиолетовый спектр 0,001% раствора меди феофитината в диэтиловом эфире в области длин волн от 400 до 700 нм имеет полосы поглощения с максимумами поглощения при длинах волн 425 и 653 нм.

При получении медного комплекса феофитина *a* происходит сдвиг максимума поглощения с длины волны 662 до 653 нм, а также исчезают максимумы поглощения при длине волны 506 и 534 нм.

Исследование методом ВЭЖХ производилось на колонке *Kromasil C18* (7 мкм), подвижная фаза: ацетон – ацетонитрил (55:45) при скорости 1 мл/мин. Результаты, полученные при этом исследовании, подтверждают чистоту выделенного стандартного образца.

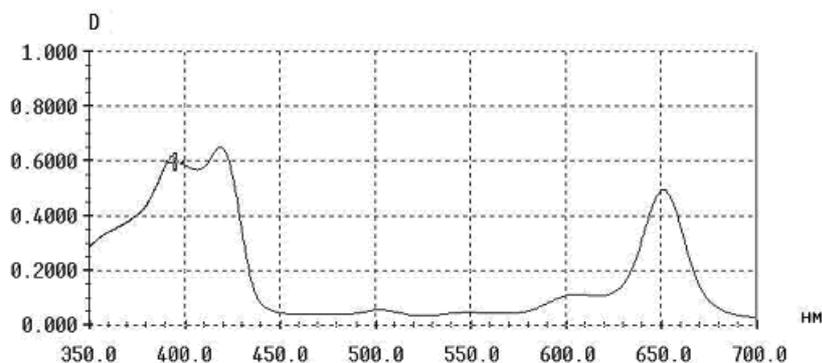


Рисунок 1 – УФ спектр раствора медной соли феофитина *a* в диэтиловом эфире

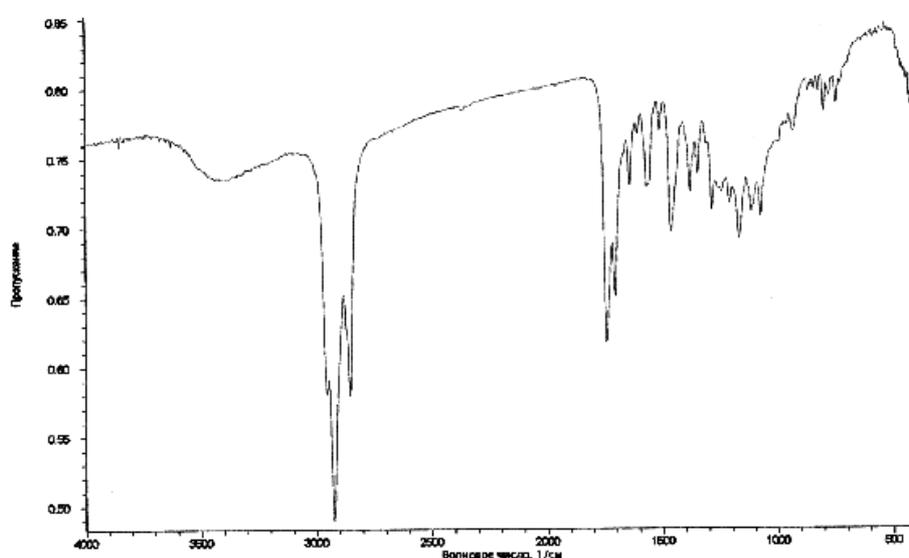


Рисунок 2 – ИК спектр меди феофитината а, плёнка из хлороформа

Таким образом, предложена методика получения стандартного образца меди феофитината, предназначенного для оценки качества препарата «Фитолон»; а также определены некоторые показатели подлинности стандартного образца меди феофитината.

#### Библиографический список

1. Изучение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ / Под ред. В.Б. Некрасова, В.Г. Беспалова. - СПб.: Эскулап, 2000. - 468 с.
2. Morfles-Ramirez P. In vivo effect of clorofillin on gamma-ray induced sister chromatide exchange in murine bone marrow cell // *Mutat. Res.* - 1994. - Vol. 320. - P. 329-334.
3. Препаративное получение феофитинатов металлов / С.А. Черноморский, В.Т. Курныгина, И.П. Дейнеко, Л.В. Цымбалина // *Химическая переработка древесины: Межвуз. сб. науч. трудов.* – Л., 1974. – С. 90-92.
4. Hidetoshi Sato, Yushi Oishi. Structural and morphological studies on Langmuir-Blodgett films of pheophytine a by ultra-visible and infrared spectroscopies and atomic force microscopy. – *Thin Solid Films* 311. - 1997. - P. 262-266.

УДК 582.232:547.962:542.61

Э.Д. Пенджиев, Е.П. Яковлева, Е.В. Иванов

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

#### Белки макромицетов: метод количественного анализа и выбор экстрагента

Среди биологически активных веществ макромицетов большой интерес вызывают высокомолекулярные соединения, а именно белки и гликопротеиды. Так, известный гликопротеид PSK, получаемый из трутовика (*Coriolus versicolor*) обладает противоопухолевой и противовоспалительной активностью [4], а протеогликан 0041 из шампиньона (*Agaricus blazei Murill*) – иммунопотенцирующими свойствами [3].

Несмотря на то, что доля белка в молекуле гликопротеида обычно невелика (20-30%), наличие полипептидной цепи чрезвычайно важно, т.к. она способствует проявлению биологической активности соединения, а иногда и в значительной степени её определяет. В [2] описан способ получения полипептида из PSK. Там же показано, что уровень цитотоксического воздействия полипептида на различные линии раковых клеток человека намного выше, чем у PSK. Как правило, протеогликаны обладают большей биологической активностью, нежели соответствующие им свободные полисахариды [4].

Очевидно поэтому, в случае извлечения из макромицетов гликопротеидов (тем более белков), контролировать процесс экстрагирования следует не по содержанию полисахаридов в экстракте, а по содержанию белка. Однако специальной методики количественного определения белков в подобных экстрактах не существует, а при выборе экстрагента обычно руководствуются общими соображениями.

В качестве объекта исследования были выбраны высушенные (при 50-60°C) карпофоры пластинчатого гриба (*Lactarius rufus* Fr.) семейства *Russulaceae* порядка *Agaricales* класса *Basidiomycetes*. Влажность высушенных плодовых тел составляла 7,7%. Сырьё было измельчено до частиц размером менее 0,5 мм.

Известно, что большая часть грибных белков растворима в средах с  $\text{pH} > 7$ , поэтому в качестве экстрагента при разработке метода анализа был выбран боратный буфер с  $\text{pH}$  8,5. Для получения извлечения 500 мг измельчённого гриба растирали с кварцевым песком и экстрагировали при слабом перемешивании в течение 1 часа.

Полученный гомогенат центрифугировали (8000  $\text{мин}^{-1}$ , 15 мин), супернатант фильтровали и подвергали анализу. Существует достаточно большое количество методов анализа белков. Однако наиболее точными и изученными являются различные модификации биуретовой реакции и метода определения белка по Лоури. Известно, что в базидиомицетах содержатся вещества, искажающие результаты определения белка по обоим методам [1].

Для удаления примесей проводили осаждение белков органическими растворителями (ацетон, спирт этиловый, спирт изопропиловый) и кислотой трихлоруксусной, но ни в одном случае осадок не образовывался. Учитывая то, что все примеси являются низкомолекулярными веществами, а белки и их комплексы – высокомолекулярными (мол. масса более 5000), для очистки от примесей был предложен метод гель-фильтрации на сефадексе G-25. В качестве элюента использовался раствор натрия гидроксида 0,1 М. Элюирование щёлочью необходимо для исключения адсорбции белков и липидов, исключения возможности достижения изоэлектрической точки внутри колонки и получения элюатов с одинаковым  $\text{pH}$  вне зависимости от  $\text{pH}$  наносимой пробы.

Предварительно на примере альбумина яичного было установлено, что применяемая колонка (диаметр 10 мм, объём геля 5 мл) позволяет получать хорошие выходы (97-100%) при нанесении пробы, содержащей 100-500 мг/мл белка. Аналогичная процедура была проделана с исследуемым экстрактом. Параллельно проводили полное высаливание белковых веществ из экстракта аммония сульфатом, после чего промытый осадок вновь растворяли в буфере. В полученном растворе и элюате определяли содержание белка по методу, предложенному Шактерле и Поллак [5], который представляет собой упрощённый и усовершенствованный вариант метода Лоури (при добавлении биуретового реактива возникала опалесценция, что сделало невозможным дальнейшее применение этой реакции). Восьмикратное проведение опытов с последующей статистической обработкой полученных данных позволило убедиться в адекватности разработанной методики (относительная погрешность при доверительной вероятности 0,95 не превышала 4,8%).

Предложенная методика включает: разведение экстракта раствором натрия гидроксида 0,1 М, нанесение пробы объёмом 1 мл на колонку с 5 мл сефадекса G-25, предварительно уравновешенного тем же раствором щелочи, элюирование раствором натрия гидроксида 0,1 М, причём первый миллилитр элюата отбрасывается. Промывку колонны осуществляют 7-8 мл элюента. В собранных 2,5 мл элюата содержание белка определяют методом Шактерле и Поллак.

При выделении белков и их комплексов необходимо, прежде всего, подобрать экстрагент. Известно, что белки хорошо растворимы в водных растворах солей, кислот и оснований, и селективность того или иного экстрагента в отношении конкретного белка или целой фракции будет, следовательно, зависеть, прежде всего, от ионной силы и  $\text{pH}$  экстрагента.

Влияние ионной силы экстрагента изучали, используя водные растворы натрия хлорида различной концентрации ( $\text{pH}$  7,0). Экстрагирование проводили таким же образом, как и при разработке метода анализа. Зависимость выхода белков в экстрагент от ионной силы раствора имела убывающий вид: если при концентрации соли 0,2 моль/л из каждого грамма гриба (в пересчёте на абсолютно сухой вес) извлекалось 40,3 мг белков, то при концентрации 1,0 моль/л – 37,7 мг, а при ионной силе, равной 1,8 моль/л – 32,5 мг. Учитывая тот факт, что хлорид-ион обладает слабой высаливающей способностью, можно предположить, что белки *L. rufus* Fr. представлены в основном очень сложными комплексами. С другой стороны, можно с уверенностью говорить практически о полном отсутствии глобулинов в составе плодового тела гриба. Таким образом, повышение ионной силы экстрагента отрицательно сказывается на суммарном выходе белков.

Различные значения  $\text{pH}$  экстрагента создавали при помощи универсальной буферной смеси, а сам опыт проводили аналогично описанному выше. Результаты исследования представлены на рис. 1.

Экспериментальные данные свидетельствуют о ступенчатом характере растворения белков *L. rufus* Fr. Так, до установления  $\text{pH} \approx 4,5$  растворению подлежат одна фракция грибных белков, содержащая достаточное количество свободных аминокрупп. При увеличении  $\text{pH}$  начинает растворяться следующая фракция, которая по массе в 2,5 раза превосходит первую. Далее следует резкое возрастание количества растворяющихся белков ( $\text{pH} > 9,5$ ), что связано не только с началом растворения белков с высоким содержанием свободных карбоксильных групп, но и компонентов клеточной стенки.

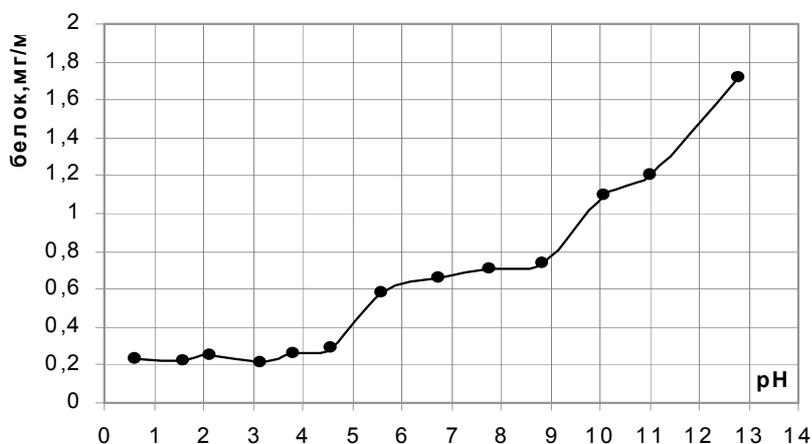


Рисунок 1 – Зависимость растворимости белков *L. rufus* от pH экстрагента

В заключение отметим, что если известны физико-химические свойства целевого компонента, имеет смысл исследовать зависимости, приведённые в настоящей статье – они помогут подобрать оптимальный экстрагент, а следовательно, добиться снижения материальных и временных затрат на следующих за экстрагированием этапах очистки целевого компонента. Разработанный метод количественного определения белков позволяет исследовать кинетику экстрагирования белковых соединений в любой среде.

#### Библиографический список

1. Загребельный, С.Н. Количественные методы определения белка: передовой производственный опыт в микробиологической промышленности: Обзорная информация / Загребельный С.Н., Пупкова В.И. – М.: ВНИИСЭНТИ, 1986. – 48 с.
2. Пат. 5374714 США, МПК<sup>5</sup> C 07 K 3/00, B 01 D 15/08. Purified *Coriolus versicolor* polypeptide complex / M.M.P. Yang, G. Chen (США). – № 983238; 30.11.92; 20.12.94.
3. Пат. 6197571 США, МПК<sup>7</sup> A 01 N 63/00, C 12 N 1/00. Protein polysaccharide 0041 / M. Hikichi, S. Okubo, E. Hiroe (Яп.). – № 09/205100; 03.12.98; 06.03.01.
4. Kidd, P.M. The use of mushroom glucans and proteoglucans in cancer treatment / P. M. Kidd // *Alt. Med. Review.* – 2000. – Vol. 5. – P. 4-27.
5. Schacterle, G. R. A simplified method for the quantitative assay of small amounts of protein in biological material / G.R. Schacterle, R. L. Pollack // *Anal. Biochem.* – 1973. – Vol. 55. – P. 654-655.

УДК 543.544.5.068.7:519.242

С.В. Печинский

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Использование математической модели эксперимента для выявления закономерностей хроматографического поведения производных пурина

Математическое моделирование позволяет быстро и эффективно решать прикладные задачи, например, такие, как выбор условий проведения эксперимента. Основным преимуществом такого подхода, по сравнению с эмпирическим, является не только более быстрое и точное выявление оптимальных условий проведения эксперимента, но и возможность установления взаимосвязей различных факторов.

Для производных пурина одной из наиболее актуальных задач фармацевтического анализа является определение примесей. Нами проводились исследования по определению примесей близких по структуре соединений, образующихся в процессе синтеза, а именно теобромина и теофиллина в субстанции кофеина, теофиллина в субстанции ксантинола никотината, кофеина в субстанции теобромина, пуриновых оснований в субстанциях теофиллина и пентоксифиллина. Выбор объектов обусловлен тем, что определение перечисленных примесей регламентируют действующие фармакопейные статьи, но для этого предлагается использовать метод тонкослойной хроматографии. Предварительными исследованиями было доказано, что использование высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) может существенно повысить уровень таких критериев анализа, как точность и воспроизводимость [1].

Выбор условий в ВЭЖХ является достаточно сложной задачей ввиду большого числа факторов, влияющих на хроматографическое разделение, таких как химическая природа сорбента, состав растворителя и его модификаторов, свойства разделяемых компонентов, особенно для веществ с близким строением [2].

Для определения оптимальных условий хроматографического анализа использовали метод последовательного симплекс-планирования, который по сравнению с классическими методами позволяет выявить оптимальную область при меньшем количестве опытов [3,4].

Эксперимент проводили с учётом влияния трёх независимых факторов: значение pH подвижной фазы –  $X_1$ ; скорость подвижной фазы –  $X_2$ , мкл/мин; концентрация органического модификатора –  $X_3$ , %. Интервалы варьирования факторов составили 0,1 pH, 5 мкл/мин и 1% соответственно. Параметром оптимизации служил коэффициент разделения пиков [1].

Процесс движения к оптимуму считали завершённым, если одна из вершин повторялась подряд не менее  $1,65 \cdot K + 0,05 \cdot K^2$ ; так как  $K=3$ , то одна из вершин должна повториться не менее 6 раз [5]. Факторы такой вершины являются оптимальными.

Таким образом, с использованием симплексного планирования эксперимента были установлены оптимальные условия определения примесей в лекарственных препаратах производных пурина методом ВЭЖХ.

Математическое описание процесса с помощью полного факторного эксперимента можно представить в виде уравнения регрессии, которое имеет вид:

$$\hat{y} = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_{12} X_1 X_2 + b_{23} X_2 X_3 + b_{13} X_1 X_3$$

Уравнение регрессии позволяет определить влияние каждого фактора на хроматографический процесс в целом. Знаки и величины коэффициентов указывают на характер их влияния [5]. Для теофиллина и ксантинола никотината все факторы оптимизации значимы, причём наблюдается обратная зависимость между скоростью перемещения подвижной фазы и коэффициентом разделения. Аналогичная зависимость характерна и для пентоксифиллина, однако в его случае влияние концентрации органического модификатора незначительно, но имеет место совместное влияние скорости перемещения и состава подвижной фазы. Для теобромона в отличие от рассмотренных производных пурина с повышением скорости перемещения подвижной фазы значение коэффициента увеличивается. Наибольшее влияние на рассматриваемый хроматографический процесс для теобромона и ксантинола никотината оказывает значение pH элюента, а для теофиллина и кофеина – концентрация органического модификатора.

Математическая модель показала, что в ряду производных пурина с увеличением гидрофильности повышается влияние состава подвижной фазы, а гидрофобности – скорости её перемещения. Такая зависимость позволяет прогнозировать хроматографическое поведение как рассмотренных производных пурина, так и других близких по строению веществ, например метаболитов. Причём выражение процесса в виде уравнения регрессии даёт возможность не только сравнения силы влияния факторов, но и позволяет установить степень их совместного воздействия.

Таким образом, с помощью симплексного планирования эксперимента определены условия анализа примесей в лекарственных веществах производных пурина, позволяющие достичь максимального разделения пика основного вещества и пиков примесей. Установлено влияние pH элюента, скорости подвижной фазы и концентрации органического модификатора на хроматографический процесс, что позволяет проводить корреляцию условий в зависимости от изменившихся факторов.

#### Библиографический список

1. Стыскин, Е.Л. *Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография* / Стыскин Е.Л., Ицксон Л.Б., Брауде Е.В. - М.: Химия, 1986. - 272 с.
2. Энгельгардт, Х. *Жидкостная хроматография при высоких давлениях* / Энгельгардт Х.: Пер. с англ. - М.: Мир, 1980. - 245 с.
3. Морозов, Ю.В. *Основы высшей математики и статистики* / Ю.В. Морозов. - М.: Медицина, 2001. - 232 с.
4. Пономарев, В.Д. *Математические методы в фармации* / Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Кокочкин-Щербак Н.И. - М.: Медицина, 1983. - 232 с.
5. Тихомиров, В.Б. *Математические методы планирования эксперимента при изучении нетканых материалов* / В.Б. Тихомиров. - М.: Лёгкая индустрия, 1968. - 160 с.

УДК 615.454.1:616.5-002

*В.Ю. Подушкин, Д.Н. Шагин, Е.И. Саканян, М.П. Блинова*

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

**Разработка методов анализа мягкой лекарственной формы, содержащей пентоксифиллин и этмозин**

Целью данного исследования была разработка внутриаптечных и физико-химических методов анализа пентоксифиллина и этмозина, являющихся действующими веществами мази (крема), приготовленной на водно-эмульсионной основе, для составления методики экспресс-анализа и создания нормативной документации на данную лекарственную форму, перспективную для лечения распространённых кожных заболеваний.

Результаты фармакологических исследований показали, что данная мазь обладает высокой противовоспалительной, противоэкссудативной, регенерирующей активностью. Ингредиенты, входящие в её состав, улучшают микроциркуляцию крови и её реологические свойства, а также увеличивают снабжение кожи кислородом. Её основными действующими веществами являются пентоксифиллин (производное теобромона), этмозин (производное фенотиазина), а также натрия селенит. Причём количества этих компонентов по отношению друг к другу (от первого ко второму и от второго к третьему) отличаются примерно в 10 раз (на порядок). Подобные сочетания указанных веществ ранее не были описаны в литературе. Поскольку мазь проявила высокую активность при лечении дерматитов, дерматозов и псориаза, была поставлена задача разработать методы экспресс-анализа данной мази, позволяющие осуществлять контроль качества в условиях аптеки, а также разработать физико-химические методы анализа мази с целью создания на неё в последующем нормативной документации, являющейся в перспективе необходимым условием промышленного производства.

Для реализации поставленной задачи вначале было проведено изучение нормативной документации (ФС, ФСП, НД) на субстанции действующих веществ для установления возможных методов анализа [1,2]. Проведён литературный поиск по подбору адекватных методов идентификации и количественного определения пентоксифиллина, этмозина и натрия селенита.

На первом этапе разработки методов экспресс-анализа был приготовлен модельный раствор, включающий все компоненты в аналогичных мази концентрациях, который использовали для апробации возможных реакций подлинности и методов количественного определения в условиях внутриаптечного контроля. После успешной апробации на модельном растворе разработанные методики были применены к анализу данной мази. В качестве способа извлечения действующих веществ из основы для качественного и количественного анализа предложена экстракция водой очищенной при нагревании на кипящей водяной бане. При количественном определении мазь после взвешивания помещали в колбу для титрования, добавляли воду и, после расплавления (растворения) основы и высвобождения действующих веществ, титровали.

Особенность химической структуры пентоксифиллина (пуринового основания) позволяет в качестве реакции идентификации провести только групповую реакцию на пурины – мурексидную пробу. Остальные компоненты проведения реакции не мешают. Данная реакция была рекомендована для идентификации пентоксифиллина в мази. Особенность химической структуры этмозина (соли органического основания) позволяет в качестве реакций идентификации в условиях аптеки провести йодоформную пробу и реакции окисления, сопровождающиеся характерными окрасками. В качестве окислителя для проведения реакции была выбрана кислота хлороводородная концентрированная, при прибавлении которой после нагревания на кипящей водяной бане появляется постепенно усиливающееся сиренево-фиолетовое окрашивание, переходящее в зеленовато-жёлтое при последующем прибавлении к полученному раствору нескольких капель раствора натрия нитрита. Остальные ингредиенты проведению реакции не мешают.

Крайне малое содержание натрия селенита в используемых в экспресс-анализе навесках (примерно  $10^{-6}$  г) не позволило провести его качественный и количественный анализ методами, основанными на восстановлении его до элементарного селена. Поэтому рекомендуется устанавливать его подлинность по наличию ионов натрия, т.е. по окрашиванию бесцветного пламени в жёлтый цвет при внесении небольшого количества мази в пламя горелки.

Затем отработан вариант количественного определения пентоксифиллина модифицированным гидроксиламиновым методом для использования в экспресс-анализе данной смеси. Данный метод основан на реакции нуклеофильного присоединения гидроксилamina гидрохлорида по 5-оксогруппе оксогексильного радикала пентоксифиллина в первом положении. Выделившуюся в результате реакции кислоту хлороводородную титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида до зеленовато-синего окрашивания (индикатор – раствор бромфенолового синего). Соответствие данного цвета индикатора истинной точке эквивалентности было доказано проведением потенциометрического титрования по данной методике с использованием цифрового рН-метра и пары электродов (стеклянный – хлорсеребряный) с последующим определением точки эквивалентности графическим способом (по методу ГФ XI). Появление после зеленовато-синего окрашивания фиолетового или сиреневого оттенка свидетельствовало о том, что раствор перетитрован. Проведение выдержки при комнатной температуре непосредственно перед титрованием имело принципиальное значение, так как при нагревании

непосредственно перед титрованием имело принципиальное значение, так как при нагревании реакционной массы на водяной бане с гидроксиламина гидрохлоридом реагировал натрия селенит и этмозин, что приводило к ухудшению конечных результатов титрования. Проведённая серия опытов по реализации данного метода дала воспроизводимые удовлетворительные результаты.

Поскольку этмозин является хлороводородной солью достаточно сильного органического основания, в условиях внутриаптечного анализа наиболее простыми и удобными методами количественного определения этмозина являются методы аргентометрии и алкалиметрии, проведению которых не мешают остальные компоненты. При этом необходимо было учитывать значительно более низкое содержание этмозина в мази по сравнению с пентоксифиллином. Поэтому для получения достаточно точных и воспроизводимых результатов пришлось увеличить в два раза навеску и использовать 0,02 М растворы титрантов. При проведении аргентометрии по методу Фаянса в уксуснокислой среде точка эквивалентности (образование фиолетового осадка) фиксировалась недостаточно чётко, в том числе и вследствие замутнения раствора во время титрования. Поэтому нами была апробирована методика аргентометрического титрования по методу Мора, принеся удовлетворительные результаты.

В качестве основного метода количественного определения этмозина рекомендуется алкалиметрия (индикатор – фенолфталеин). Важным моментом методики, влияющим на чёткость установления точки эквивалентности, явился подбор количественного соотношения компонентов спирто-хлороформной смеси, необходимой для проведения титрования. Из различных вариантов был выбран состав смеси, состоящий из 3 мл 95% спирта этилового и 7 мл хлороформа, обеспечивающий наиболее чёткое восприятие точки эквивалентности. Данную смесь предварительно нейтрализовывали по фенолфталеину. Проведённая серия опытов по реализации данного метода дала воспроизводимые удовлетворительные результаты. Метрологические характеристики использованных методов количественного экспресс-анализа отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Метрологические результаты определения компонентов мази методами экспресс-анализа (n=10)

Метод анализа (компонент)	$\bar{x}$	$s^2$	s	P, %	t <sub>табл.</sub>	$\Delta x$	$\varepsilon$ , %
Гидроксил-аминовый (пентоксифиллин)	3,05	$2,25 \times 10^{-3}$	$4,70 \times 10^{-2}$	95	2,45	0,1152	3,80
Алкалиметрия (этмозин)	0,29	$6,00 \times 10^{-5}$	$7,70 \times 10^{-3}$	95	2,57	0,0199	6,90
Аргентометрия (метод Мора) (этмозин)	0,28	$8,57 \times 10^{-5}$	$9,30 \times 10^{-3}$	95	2,36	0,0220	7,90

Таким образом, предложенные методы анализа позволяют проводить внутриаптечный контроль изготовленных мазей с достаточной степенью точности и воспроизводимости. Разработанные методы идентификации и количественного определения доступны и легко выполнимы, позволяют провести анализ компонентов без разделения, независимо друг от друга, являются прямыми методами титрования и не требуют применения сложных реактивов.

Поскольку в настоящее время доля мягких лекарственных форм, изготавливаемых в условиях аптеки, сокращается, в случае дальнейшего перевода этой лекарственной формы (крема) из мелкосерийного производства в промышленные условия потребуются создание нормативной документации [3]. Поэтому важной задачей является разработка физико-химических методов анализа мази, которые при необходимости могут быть включены в фармакопейную статью предприятия (ФСП) [4].

Анализ литературы показал, что для стандартизации субстанций и лекарственных форм пентоксифиллина и этмозина наиболее часто используются фотометрические и хроматографические методы. Апробация возможных методов идентификации и количественного определения, как и в случае разработки экспресс-анализа, проводилась вначале на модельном растворе.

Для идентификации пентоксифиллина и этмозина, помимо используемых для внутриаптечного контроля химических реакций, была разработана методика с применением тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил». Для извлечения лекарственных веществ из мази использовался хлороформ. Экспериментально было установлено, что оптимальной для проведения хроматографического анализа является система растворителей хлороформ – спирт этиловый в соотношении 95:5. В качестве свидетелей использовались хлороформные растворы веществ-стандартов. Детекция пятен осуществлялась в УФ свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме исследуемого раствора наблюдают два чётко разделённых основных пятна, соответствующих по положению, размеру и интенсивности окраски пятнам свидетелей пентоксифиллина и этмозина. При просмотре хроматограммы в УФ свете наблюдается различие в характере окрасок пятен: пятно пентоксифиллина флюоресцирует сине-фиолетовым светом, пятно этмозина – красным. Под действием УФ облучения (время выдержки – 5 минут) пятно этмозина приобретает светло-жёлтую окраску в видимом свете (вследствие окисления).

Было определено значение рН водного извлечения из мази потенциометрическим методом (в соответствии с требованиями ГФ XI). Интервал рН оказался равен 6,8-7,2.

Поскольку мазь подобного состава предлагается впервые, разработана методика количественного определения пентоксифиллина и этмозина в этой лекарственной форме методом УФ спектрофотометрии. При разработке данного метода вначале было проведено исследование УФ спектров растворов веществ в воде и 0,01 М растворе кислоты хлороводородной, а также в модельном растворе смеси веществ в пропорциональном соотношении, таком же, как и в лекарственной форме. Максимумы и минимумы поглощения компонентов указаны в табл. 2.

**Таблица 2 – Максимумы и минимумы поглощения субстанций в УФ области**

Вещество	Растворитель	Максимум поглощения, нм	Минимум поглощения, нм
Пентоксифиллин	Вода	274	246
	0,01 М HCl	274	246
	0,01 М NaOH	274	246
Этмозин	Вода	267	250
	0,01 М HCl	268	250

Однако применить прямое спектрофотометрическое определение пентоксифиллина и этмозина без разделения оказалось невозможно, так как УФ спектры растворов этих веществ в широком диапазоне длин волн перекрывают друг друга (максимумы и минимумы практически совпадают). А поскольку содержание пентоксифиллина примерно в 10 раз превышает содержание этмозина в лекарственной форме, при анализе смеси наблюдается спектральная кривая, соответствующая поглощению только пентоксифиллина (его спектр «экранирует» спектр этмозина).

Ввиду почти абсолютной аналогии в поведении пентоксифиллина и этмозина в УФ области спектра при разных значениях pH, близости положений максимумов и минимумов поглощения, нами был разработан спектрофотометрический метод количественного определения с разделением компонентов смеси лекарственных веществ, основанный на различной растворимости соединений в органических растворителях.

Сущность предлагаемой методики заключается в том, что производится исчерпывающая экстракция диэтиловым эфиром этмозина из водного извлечения мази, переведённого в основание титрованным раствором натрия гидроксида. Установлено, что пентоксифиллин практически нерастворим в данном растворителе и при извлечении этмозина в эфир не переходит. Это подтверждено с помощью спектрофотометрии эфирного экстракта 3% водного раствора пентоксифиллина. После отделения эфирного слоя и удаления растворителя сухой остаток, содержащий основание этмозина, растворялся в 0,01 М растворе кислоты хлороводородной. Оптическая плотность измерялась в максимуме поглощения при 268 нм в сравнении с раствором СО этмозина. Водный слой, содержащий пентоксифиллин, подвергали разведению с помощью 0,01 М раствора кислоты хлороводородной и измеряли оптическую плотность в максимуме поглощения при 274 нм в сравнении с раствором СО пентоксифиллина. Метрологические характеристики данной методики отражены в табл. 3 и свидетельствуют о точности и воспроизводимости предлагаемой методики.

**Таблица 3 – Метрологические характеристики спектрофотометрического определения компонентов мази (n=10)**

Компонент	$\bar{x}$	$s^2$	s	P, %	t табл.	$\Delta x$	$\epsilon, \%$
Пентоксифиллин	2,83	0,0011	0,033	90	2,13	0,07	2,5
Этмозин	0,27	0,00005	0,0071	90	2,13	0,015	4,6

Таким образом, в результате проведенных исследований:

1. Разработаны методики качественного и количественного экспресс-анализа компонентов мази, позволяющие осуществлять контроль качества в условиях аптеки.
2. Разработаны методы идентификации и количественного определения действующих веществ мази с помощью физико-химических методов, которые могут быть использованы в качестве основы для создания нормативной документации, что является необходимым условием промышленного производства данной лекарственной формы.

#### **Библиографический список**

1. ФС 42-3912-00. Пентоксифиллин.
2. ФС 42-2190-98. Этмозин.
3. Багирова, В.Л. Мазь. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Куличенко // Фармация. – 2003. – № 1. – С. 24-26.
4. Пожарицкая, О.Н. Лекарственные формы пентоксифиллина и нифедипина с регулируемым высвобождением: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / О.Н. Пожарицкая. – СПб., 1998. – 24 с.

УДК 547.833.1:615.225

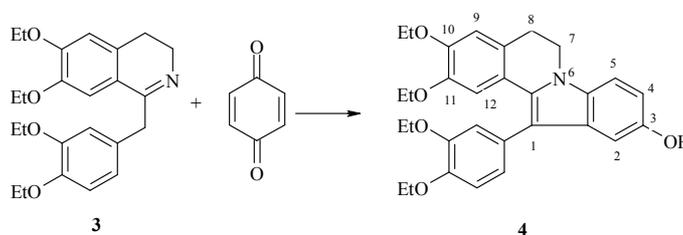
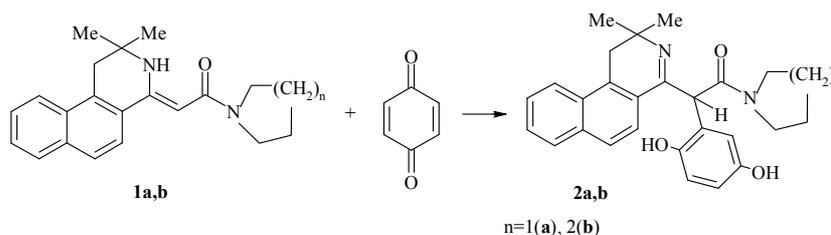
Н.Н. Польшаева, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Синтез полициклических соединений реакцией енаминов  
изохинолинового ряда с хинонами

Полициклические азотсодержащие гетероциклы образуют основу структуры многих природных и лекарственных веществ. В литературе известны аналоги изучаемых соединений, обладающие разнообразным фармакологическим действием, в частности психотропным [1]. Целью данной работы является синтез новых биологически активных полициклических производных изохинолина реакцией циклических енаминов с хинонами.

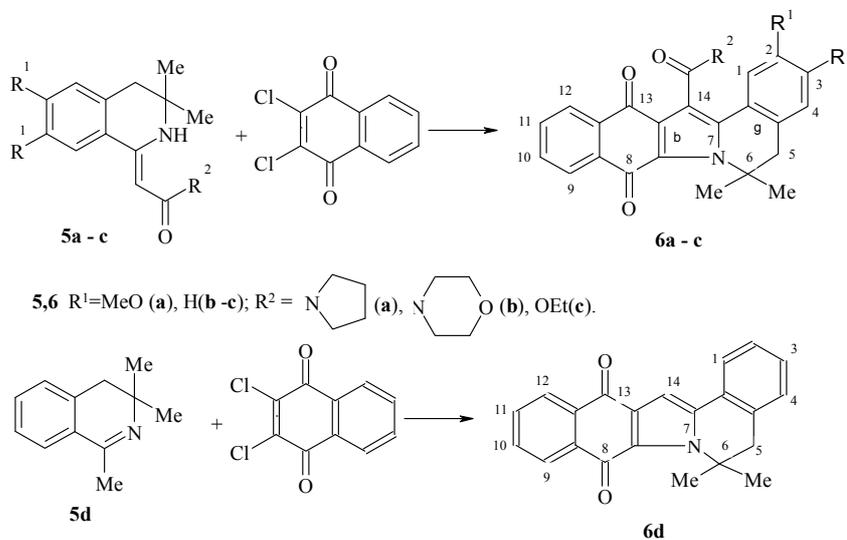
Известна классическая реакция енаминов с *n*-бензохиноном, ведущая к образованию производных 5-гидроксииндола (реакция Неницеску) [2,3]. Широкое применение в синтезе конденсированных систем имеет также 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон. Исследования реакции енаминов **1a–c** с *n*-бензохиноном показали, что структура её продуктов зависит от строения исходных енаминов. Во всех случаях при смешении реагентов вначале наблюдалось характерное для донорно-акцепторных комплексов тёмное окрашивание. Дальнейшее взаимодействие реагентов идёт двумя путями: простое присоединение по Михаэлю и реакция Неницеску. Оказалось, что реакция *n*-бензохинона с енаминами **1a,b** идёт по первому пути, при этом образуются двухатомные фенолы **2a,b**. В то же время взаимодействие с основанием дротаверина (но-шпы) **3** привело к образованию конденсированного производного 5-гидроксииндола **4**, т.е. нормальному продукту реакции Неницеску. Трудность образования индольного цикла в случае амидов **1a,b** может быть объяснена стерическими затруднениями со стороны метильных групп в положении 2.



Все исследуемые енамины при смешении с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном в бензоле дают тёмно-окрашенные донорно-акцепторные комплексы.

При использовании в качестве исходных веществ соединений **5a–c** при кипячении в бензоле в присутствии триэтиламина главными продуктами оказались соответствующие конденсированные хиноны **6a–c**. Соединение **5d** в присутствии триэтиламина конденсированных хинонов не образует, что можно объяснить повышенной основностью иминогруппы по сравнению с енаминогруппой. Соответствующий конденсированный продукт **6d** удастся получить в бензоле при температуре 20°C.

Таким образом, аннелирование действием 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона может быть осуществлено как в случае веществ, в которых структура енамина уже фиксирована (вещества **5a–c**), так и с соединениями азотиновой структуры (**5d**).



Фенолы **2a,b** представляют собой почти бесцветные вещества, растворимые в водном растворе щелочи. Конденсированные хиноны **6a-d** окрашены в ярко-жёлтый цвет. При их растворении в концентрированной кислоте серной наблюдается галохромия: растворы становятся тёмно-синими, при постепенном разбавлении водой окраска переходит в красную. Структура синтезированных соединений доказана данными элементного анализа, спектров ЯМР-<sup>1</sup>H, ИК и масс-спектрометрии.

#### Библиографический список

1. Михайловский, А.Г. Пирроло[2,1-а]изохинолины (обзор) / А.Г. Михайловский, В.С. Шкляев // *Химия гетероциклических соединений*. – 1997. – № 3. – С. 291-317.
2. Вацуро, К.В. Именные реакции в органической химии / Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. – М.: Химия, 1976. – С. 253.
3. Граник, В.Г. *Органическая химия: реакция Неницеску* / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2003.

УДК 615.2/.3:547.022:541.2].001.24

И.А. Поснов, А.В. Погребняк

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка метода обнаружения новых видов активности у известных лекарственных препаратов

Перспективным направлением поиска новых лекарств является выявление у известных препаратов новых видов биологической активности. Данный подход характеризуется высокой экономичностью, так как применяемые лекарства прошли все разрешительные инстанции и новая активность (после соответствующей практической апробации) может быть документирована как дополнение к инструкции по применению данного препарата.

Уместно привести несколько примеров использования известных препаратов в новой области: противораковый препарат децитабид применяется для лечения серповидноклеточной анемии; кислота ацетилсалициловая помимо противовоспалительного и антиагрегантного эффекта, показала свою активность в лечении вирусной инфекции; азитромицин, антибиотик для лечения инфекций, вызванных хламидиями, предохраняет эндотелий от повреждения; вальпроат был первоначально предложен в качестве анксиолитика, а позже как противозепитическое средство; левамизол – как антигельминтное средство и как иммуностимулятор; альпростадил – как антиагрегантное средство и как препарат, стимулирующий эрекцию; применяемый при язвенной болезни желудка фамотидин улучшает состояние больных аутизмом и шизофренией.

Предлагаемый нами метод определения новых видов действия у известных препаратов основан на взаимном сравнении дескрипторов их молекулярной структуры. Такими дескрипторами являются различные скалярные величины, в которых выражены физико-химические свойства молекулы (теплота образования, модуль дипольного момента, энергии отдельных орбиталей и др.), а также большое число различных параметров, полученных на основе анализа молекулярного графа. Во всех случаях при расчёте учитывалось влияние гидратации,

что часто является определяющим [1]. Многие дескрипторы характеризуют не только способность молекулы взаимодействовать с биологической мишенью (рецептором, ферментом, ионным каналом), но и возможность её доставки и элиминации в организме. Близость дескрипторов двух различных препаратов означает возможность проявления ими одинакового фармакологического эффекта.

Всего рассчитано более 150 числовых показателей для каждого препарата.

Мера сходства структур препаратов определялась путём расчёта дистанции в многомерном пространстве дескрипторов [2]. В данном случае исключается противоречие выбора взаиморасположения молекул в пространстве при сравнении их структур.

Результатом работы нашего алгоритма сравнения структур являются таблицы сходства, в которых каждый препарат ранжирован по отношению ко всем остальным веществам (более 1100 известных лекарств). Таблица сходства может быть непосредственно использована для прогноза новых видов активности данного препарата. При этом активность первых 5-10 ближайших соседей по списку является, соответственно, прогнозом активности для вещества на вершине списка. Общее количество таблиц сходства равно общему количеству препаратов в базе. В качестве примера в табл. 1 приведены данные о препаратах, близких по структуре к кислоте ацетилсалициловой (цифры на пересечении граф – относительное расстояние между молекулами, ноль обозначает тождество молекулы самой себе).

**Таблица 1 – Список препаратов близких по совокупности молекулярных дескрипторов к ацетилсалициловой кислоте (пояснения в тексте)**

Название препарата	Кислота ацетилсалициловая	Эффект [3]
Кислота ацетилсалициловая (1-я конф.)	0	противовосп., анальг., антиагрег.
Пентоксил	1,368	противовосп. (в т.ч.)
Пиридоксин	1,522	обмен гистамина (в т.ч.)
Метилсалицилат	1,784	аналог по д-ю
Кислота ацетилсалициловая (2-я конф.)	1,822	аналог по стр-ю
Мезатон	2,003	противовосп. (в т.ч.)
Пикамилон	2,099	совпадений нет
Этамзилат	2,120	антиагрег.
Кальция добезилат	2,122	антиагрег.
Норадреналина гидротартрат	2,131	совпадений нет
Ацетилцистеин	2,144	совпадений нет
Кислота салициловая	2,184	аналог по д-ю
Вигабатрин	2,303	совпадений нет
Орципреналина сульфат	2,314	совпадений нет
Карбоцистеин	2,331	совпадений нет

Высокая чувствительность метода демонстрируется тем, что второй (нестабильный) конформер ацетилсалициловой кислоты находится лишь на четвёртой позиции сходства, после пентоксила, пиридоксина и метилсалицилата. Подобная избирательность алгоритма обеспечена тем, что при расчёте близости структур нами была использована представительная (адекватная задаче) выборка молекулярных дескрипторов.

Анализ активности веществ, близких к ацетилсалициловой кислоте (табл. 1), оказывается продуктивным: во-первых, хорошо распознаются аналоги по структуре и действию; во-вторых, прогнозируется уже известное антиагрегантное действие и, в-третьих, не все активности ближайших соседей известны для ацетилсалициловой кислоты (по доступным нам источникам). Так, очевидна целесообразность исследования влияния ацетилсалициловой кислоты на течение астматических состояний, сопровождаемых гиперсекрецией, а также на течение ГАМК-зависимых процессов.

Вышеизложенное, в сочетании с предварительными результатами анализа нескольких десятков других перспективных активностей у известных препаратов, является положительным аргументом в пользу предлагаемого нами метода.

#### Библиографический список

1. Ishiki, H.M. Conformational preferences of flavone and isoflavone in the gas phase, aqueous solution and organic solution / H.M. Ishiki // *Chemical Physics Letters*. - 1998. - Vol. 287. - P. 279-584.
2. Погребняк, А.В. Молекулярное моделирование и дизайн биологически активных веществ: Дис. ... д-ра хим. наук / А.В. Погребняк. – Ростов-на-Дону, 2004. - 333 с.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.

УДК 547.589.4

Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин, Т.Ф. Одегова, В.В. Юшков, М.В. Томилов, К.В. Яценко

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

Пермский государственный университет, г. Пермь

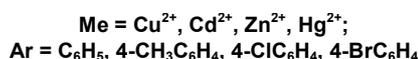
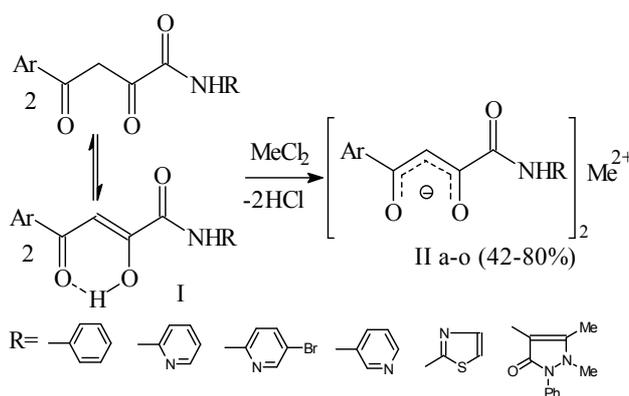
**Синтез биологически активных металлоорганических соединений на основе производных ароилпировиноградных кислот**

Ароилпировиноградные кислоты в силу своих разнообразных химических свойств представляют значительный интерес для решения теоретических и прикладных синтетических задач, стоящих перед органической и фармацевтической химией. Благодаря присутствию в структуре природного фрагмента пировиноградной кислоты, производные ароилпировиноградных кислот представляют практический интерес для получения биологически активных соединений на их основе [1]. Известно также, что металлохелаты 1,3-дикетонов зачастую используются для очистки поликарбонильных соединений и в ряде случаев позволяют сократить путь синтеза конечных продуктов реакции. Кроме того, в реакциях на матрице металла существует вероятность получения не-тривиальных соединений за счёт темплатных эффектов катиона металла [2,3].

Целью работы является синтез металлоорганических соединений на основе ариламидов, гетериламидов и замещённых метиленигидразидов ароилпировиноградных кислот, а также изучение их биологической активности и острой токсичности.

**Методы исследования.** ИК спектры синтезированных соединений записаны на приборе SPECORD M80 в вазелиновом масле и таблетках калия бромида. Спектры ЯМР<sup>1</sup>H получены на приборе Bruker DRX 500 ( $SF=500.13\text{ MHz}$ ) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Химическую чистоту соединений и окончание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах «Silufol 254 UV» в системе эфир – бензол – ацетон (10:9:1). Антимикробная активность изучена по отношению к эталонным штаммам *E. Colli ATCC 653811* и *St. aureus ATCC 25922* стандартным методом двухкратных серийных разведений в мясоептонном бульоне. Противовоспалительная активность изучена на модели острого воспалительного отёка, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1% водного раствора коррагенина в заднюю лапу белых крыс. О противовоспалительном действии судили по степени торможения экссудации (в % к контролю) при внутрибрюшинном введении соединений в дозе 50 мг/кг в виде взвеси 2% крахмальной слизи, эффект сравнивали с диклофенаком натрия. Острую токсичность изучали по методике В.Б. Прозоровского на 54 белых беспородных мышях, исследуемые соединения вводили животным внутрибрюшинно в различных дозах, затем регистрировали клиническую картину и время гибели.

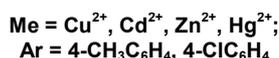
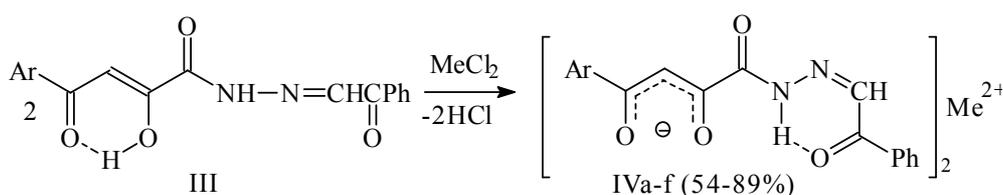
Установлено, что при взаимодействии ариламидов и гетериламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-Z-2-бутеновых кислот (I – ароилпировиноградных кислот) с дихлоридами меди, кадмия, цинка или ртути в среде спирта этилового образуются бис {3-арил-1-[N-(арил) карбоксамидо]-1,3-пропандионато} и бис {3-арил-1-[N-(гетерил) карбоксамидо]-1,3-пропандионато} меди, кадмия, цинка и ртути II (а-о):



Соединения II а-о представляют собой бесцветные, светло-жёлтые или темно-зелёные кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, плохо растворимые в обычных органических растворителях. В ИК спектрах соединений II а-о присутствует полоса поглощения амидной карбонильной

группы в области 1680-1697  $\text{см}^{-1}$ , а также полоса поглощения NH группы в области 3240-3344  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H соединений II, которые растворимы в ДМСО-d<sub>6</sub>, присутствуют сигналы протонов ароматических колец и связанных с ними заместителей, синглет метинового протона при 6,28-7,15 м.д., синглет протона NH-группы при 8,90-12,15 м.д. и сигналы протонов заместителя R.

Ранее нами изучен мягкий кислотный гидролиз производных 2-метиленигидразоно-5-арил-2,3-дигидро-3-фуранонон, который приводил к соответствующим замещённым метиленигидразидам 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-Z-2-бутеновых кислот (III) [4]. Представляло интерес изучить химическое поведение производных III с дихлоридами двухвалентных металлов в сравнении с ариламидами и гетериламидами ароилпировиноградных кислот I, а также биологическую активность продуктов синтеза. Установлено, что при взаимодействии эквимольных количеств реагентов в среде спирта этилового при комнатной температуре образуются бис{3-арил-1-[N<sup>2</sup>-(бензоилметилен) карбоксигидразидо]-1,3-пропандионато} меди, кадмия, цинка и ртути (IV a-f):



Соединения IV a-f представляют собой также бесцветные или окрашенные в зависимости от природы катиона металла кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, плохо растворимые в обычных органических растворителях и воде.

В ИК спектрах соединений IV a-f, снятых в вазелиновом масле, содержатся две полосы поглощения карбонильных групп – амидной и кетонной группы бензоилметиленового фрагмента, участвующей в образовании ВМВС, соответственно в области 1710-1690  $\text{см}^{-1}$  и 1640-1635  $\text{см}^{-1}$ , а также уширенная полоса поглощения NH-группы в области 3220-3225  $\text{см}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H соединений IV a-f, снятых в ДМСО-d<sub>6</sub>, присутствуют синглет метинового протона (C<sup>2</sup>H) при 7,01-7,08 м.д., сигналы протонов ароматических колец и связанных с ними заместителей с центром при 7,56-7,65 м.д., синглет метинового протона CH=N групп при 8,07-8,25 м.д., а также синглет протона NH группы при 12,48-12,56 м.д. Понижение частоты валентных колебаний карбонильной группы бензоилметиленового фрагмента в ИК спектрах соединений IV a-f, по сравнению с таковой в спектрах 2-бензоилметиленгидразоно-5-арил-2,3-дигидро-3-фуранонон, и слабопольное положение синглета протона NH-группы в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H соединений IV a-f свидетельствуют об образовании внутримолекулярных водородных связей типа NH...O=C, что возможно при Z-конфигурации вдоль связи CH=N.

При изучении влияния природы металла и строения заместителя при ароилпировиноградном фрагменте нами установлено, что выход целевого продукта в большей степени зависит от характера заместителя в ароильном фрагменте, строения гетероцикла в соединениях I и от природы катиона металла в реакциях с соединениями III. В частности, нам не удалось выделить кадмиевые, цинковые и ртутные хелаты при использовании N-(5-бром-2-пиридил)амида 4-фенил-2-гидрокси-4-оксо-Z-2-бутеновой кислоты. Лишь при введении в ароильный фрагмент атома хлора нами был получен с невысоким выходом соответствующий цинковый хелат. В то же время при использовании N-(2-пиридил)амида 4-фенил-2-гидрокси-4-оксо-Z-2-бутеновой кислоты получены с высокими выходами медные, кадмиевые, цинковые и ртутные хелаты. Установлено также, что введение атомов галогена в ароилпировиноградный фрагмент увеличивает выход целевых продуктов II, IV. В случае метиленигидразидов III при проведении исследуемой реакции с наибольшими выходами получены медные и кадмиевые хелаты.

При изучении противовоспалительной активности соединений II, IV установлено, что наибольшее влияние оказывает металл в хелате и структура гетериламидного фрагмента. Так, в ряду хелатов II наиболее высокой активностью обладают соединения с 3-аминопиридиновым гетероциклом, а также хелаты на основе катионов ртути и кадмия. Следует отметить, что выраженную противовоспалительную активность проявляют хелаты, содержащие 4-аминоантипирильный заместитель. При исследовании антимикробной активности синтезированных соединений обнаружены вещества с высокой активностью. Установлено, что наибольшее влияние здесь также оказывает гетериламидный фрагмент и металл в хелате. В частности, наименьшую активность показали медные хелаты и соединения, содержащие 2-аминотиазольный фрагмент. Большинство из изученных хелатов

являются малотоксичными веществами, что связано, по-видимому, с расщеплением в организме на пировиноградную и бензойную кислоты, являющиеся метаболитами нормального обмена веществ. Установлено, что наименьшей токсичностью обладают цинковые и кадмиевые хелаты, а также соединения, не имеющие заместителей в аромильном фрагменте.

Таким образом, дальнейший поиск биологически активных соединений в ряду металлоорганических хелатов на основе производных ароилпировиноградных кислот является перспективным.

#### **Библиографический список**

1. Козьминых, В.О. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных / В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых // Хим.-фармац. журн. - 2004. - Т. 38, № 2. - С. 10-20.
2. Взаимодействие медных хелатов эфиров полифторацил-(пентафторбензоил)пировиноградных кислот с гидразинном и орто- фенилендиамином / В.И. Салоутин, З.Э. Скрябина, П.И. Кондратьев, С.Г. Первалов // Журн. орган. химии. - 1995. - Т. 31. - Вып. 2. - С. 266-269.
3. Конфамационное строение эфиров фторированных ацилпировиноградных кислот / П.И. Кондратьев, З.Э. Скрябина, В.И. Салоутин и др. // Изв. Акад. Наук СССР. Сер.: Химия. - 1990. - № 6. - С. 1419-1414.
4. Залесов, В.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы.13. Синтез и свойства 2-ацилметиленидразонов 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионосов / В.В. Залесов, Н.А. Пулина, Ю.С. Андрейчиков // Журн. орган. химии. - 1989. - Т. 25. - Вып. 5. - С. 1054-1059.

УДК 615.453.3:633.41].014.015.07

**И.П. Ремезова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Технология, стандартизация и биофармацевтическое исследование биологически активной добавки, содержащей свекольный сок**

Антиоксидантное действие свекольного сока обусловлено тремя основными группами веществ: флавоноидами, бетанином, кислотой аскорбиновой [1]. В свекольном соке они находятся в стабильном балансе, который препятствует процессу его окисления на начальном этапе. Выделены в чистом виде, эти вещества при действии инициаторов сами подвергаются окислению [4]. Для сохранения биологически активных веществ в свекольном соке была предложена технология гранул. В качестве носителей были выбраны крахмал и мука, что связано с широким использованием этих веществ в качестве пищевых добавок [2].

Технология гранул состояла из следующих операций: подготовка помещений, персонала, оборудования; подготовка сырья; получение массы для гранулирования; влажное гранулирование; сушка гранул; отсеивание гранул от крупных и мелких частиц; фасовка и упаковка. Гранулы на основе муки в лабораторных условиях получали следующим образом: 10 г муки смешивали со свекольным соком в соотношении 4:5 (это связано с набуханием клейковины муки) при комнатной температуре. Полученную тестообразную массу с целью получения определённого размера гранул протирали через сито с диаметром ячеек 1 мм. Затем полученные влажные гранулы в виде слоя толщиной 1 мм наносили на металлический лист из нержавеющей стали и подвергали высушиванию в шкафу при температуре 30°C до конечной влажности 5%. Гранулы на основе крахмала получали следующим образом: 10 г крахмала смешивали со свекольным соком в соотношении 7:10. Далее технология была такой же.

Для изучения крахмала и муки как носителей антиоксидантов нами предложено сравнить содержание флавоноидов, кислоты аскорбиновой и бетанина в сырой свекле и в гранулах на основе крахмала и муки (табл. 1) [1].

**Таблица 1 – Содержание основных групп антиоксидантов в биологически активной добавке на основе муки и крахмала**

<b>Объект исследования</b>	<b>Содержание флавоноидов, %</b>	<b>Содержание кислоты аскорбиновой, мг/100 г</b>	<b>Содержание бетанина, %</b>
Свекольный сок	0,0576	7,59	1,178
Гранулы на основе крахмала	0,0448	5,90	0,916
Гранулы на основе муки	0,0512	6,75	1,047

Полученные данные свидетельствуют о том, что в гранулах муки содержание антиоксидантов больше, чем в гранулах крахмала, однако меньше, чем в сырой свекле.

Затем был смоделирован механизм воздействия биологически активных веществ гранул в условиях, близких к пищеварительной системе [3]. Для этого гранулы помещали в среды, по значениям pH среды близким к pH ротовой полости, pH желудка и pH кишечника. Оценку распадаемости проводили на основании 3-х определений. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты определения распадаемости гранул

Носитель	Ротовая полость (рН 7,0)	Желудок (рН 1,0)	Кишечник (рН 8,5)
Крахмал, мин	3	2	3
Мука, ч	10	8	10

Из данной таблицы видно, что биологически активные вещества в условиях среды ротовой полости на носителе – картофельном крахмале – распались в течение 3 минут, а на носителе – пшеничной муке – в течение 10 часов; в желудке на крахмале – 2 минуты, а на муке – 8 часов; в среде кишечника на крахмале – 3 минуты, а на муке – 10 часов. Уменьшение рН до 1 способствует быстрой распадаемости гранул. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие носителей крахмала и муки заключается в сохранности антиоксидантов свеклы.

Изучение степени высвобождения антиоксидантов из гранул на основе крахмала в модельных условиях ротовой полости показало, что флавоноиды высвобождаются в количестве 99,56%, бетанин – в количестве 3,26%, а аскорбиновая кислота – в количестве 12,59% в течение 3 минут. В условиях среды желудка высвобождается 99,88% флавоноидов, 3,22% бетанина и 8,16% кислоты аскорбиновой в течение 3 минут. Моделирование рН среды кишечного сока привело к высвобождению флавоноидов на 99,31%, бетанина – на 2,91%, кислоты аскорбиновой – на 10,39%.

Изучение степени высвобождения антиоксидантов из гранул на основе муки в условиях ротовой полости показало, что в течение 8 часов происходит высвобождение флавоноидов на 96%, бетанина – на 2,66% и на 55% кислоты аскорбиновой. При моделировании среды желудка высвобождение флавоноидов происходит на 99,7%, бетанина – на 2,1%, а аскорбиновой кислоты – на 58%. Моделирование среды кишечного сока показало, что в течение 8 часов высвобождается 99,93% флавоноидов, 2,26% бетанина и 95% витамина С.

Таким образом, крахмал и мука являются хорошими носителями антиоксидантов свекольного сока.

#### Библиографический список

1. Кретович, В.Л. Биохимия растений / В.Л. Кретович. - М.: Высшая школа, 1996. - 520 с.
2. Приходько, В.С. БАВ пищевых продуктов: Справочник / В.С. Приходько. - Киев: Техника, 1995. - 150 с.
3. Систематический скрининг суммарных антиоксидантов в диетических растениях / Бенге Л. Халворсен, К. Холте, С.В. Михрстад и др. //Американское общество пищевых наук. - 2002. - Т. 132. - С. 461-471.
4. Харанит, К. Антиоксиданты в плодах и овощах – здоровье тысячелетия / К. Харанит, Харши С. Канур // Международный журнал пищевой науки и технологии. - 2001. - Т. 36. - С. 703.

УДК 615.272.2'456.1.014.47:532.739.2

И.П. Рыкунова, Л.Б. Губанова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение влияния лимонной и яблочной кислот на растворимость кальция глюконата

Изучение растворимости кальция глюконата представляет большой теоретический и практический интерес. Растворимость кальция глюконата в воде при 20°C составляет примерно 3%. Поэтому выпускаемый промышленностью 10% раствор является пересыщенным и обладает недостаточной стабильностью. Для его стабилизации за рубежом используют сахарат кальция.

В настоящем исследовании приводятся результаты изучения влияния яблочной и лимонной кислоты на растворимость кальция глюконата. Предварительно кальция глюконат анализировался в соответствии с требованиями ГФ Х [1]. Его содержание соответствовало 99,7%. Лимонная и яблочная кислоты были перекристаллизованы из воды. Количественное содержание контролировали титриметрическим методом (нейтрализации). Содержание кислоты было равно 99,6-99,8%.

Исследование тройных систем проводилось изотермическим методом, подробно описанным в литературе [2]. Равновесие в системах устанавливалось при температуре 20°C через 6-7 часов при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки. После этого системы выдерживали 2 часа и проводили анализ твердой и жидкой фазы. По результатам анализа строили изотермы растворимости в прямоугольном треугольнике.

Изотерма растворимости системы лимонная кислота – кальция глюконат представлена на рис. 1. Растворимость кальция глюконата в воде при 20°C составила 3,2%, растворимость лимонной кислоты – 59,2%.

Изотерма растворимости в одной тройной системе имеет три ветви. Первая ветвь, от точки А до точки Б, показывает резкое увеличение растворимости кальция глюконата при добавлении лимонной кислоты в количестве 2-3%. При этом растворимость кальция глюконата возрастает до 11%. Возрастание растворимости кальция глюконата идет по второй ветви до концентрации 20%.

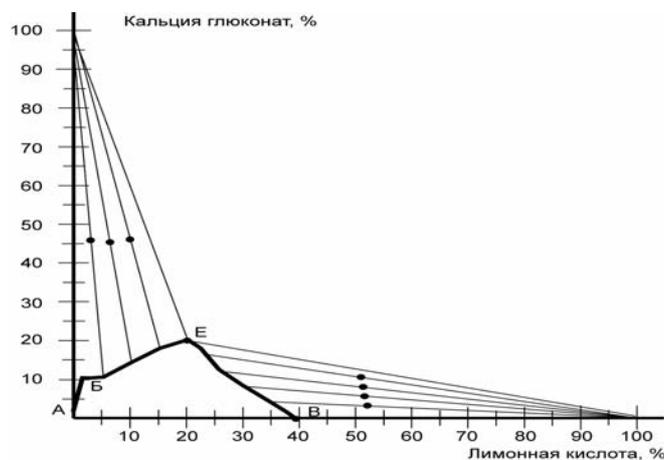


Рисунок 1 – Изотерма растворимости системы лимонная кислота – глюконат кальция – вода

Третья ветвь отвечает выделению лимонной кислоты. Точка E является эвтонической и характеризуется следующим составом раствора: кальция глюконат – 20,2%; лимонная кислота – 18,3%.

На рис. 2 приведена диаграмма растворимости в системе кальция глюконат – яблочная кислота – вода.

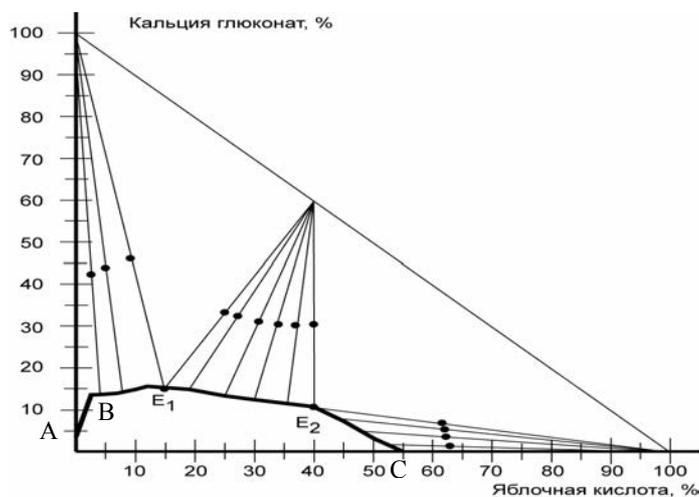


Рисунок 2 – Изотерма растворимости системы кальция глюконат – яблочная кислота – вода

Изотерма растворимости в данной тройной системе имеет четыре ветви. Первая ветвь от точки A до точки B показывает резкое увеличение растворимости кальция глюконата от 3,25 до 13,5% при добавлении яблочной кислоты в количестве 2%. Вторая ветвь  $BE_1$  показывает рост растворимости кальция глюконата до 16% при увеличении количества яблочной кислоты до 14%. В точке  $E_1$  наряду с содержанием кальция глюконата в твердой фазе содержится яблочнокислый кальций. В этой точке содержание кальция глюконата и яблочной кислоты соответствует 16 и 14% соответственно. Третья ветвь соответствует образованию яблочно-кислого кальция. Четвертая ветвь  $E_2C$  соответствует образованию фазы яблочной кислоты.

Таким образом, показано, что в системе кальция глюконат – кислота – вода значительно повышается растворимость кальция глюконата. Это может быть использовано для технологических целей в фармацевтической промышленности.

### **Выводы**

1. Показано, что растворимость кальция глюконата значительно повышается в присутствии лимонной и яблочной кислот.

2. Изучена изотерма растворимости в системе кальция глюконат – лимонная кислота – вода и найден предел растворимости кальция глюконата, равный 20%.

3. Изучена изотерма растворимости в системе кальция глюконат – яблочная кислота – вода и найден предел растворимости кальция глюконата, равный 16%.

### **Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР. - X изд.-М.: Медицина, 1968. -1080 с.
2. Бергман, А.Г. Физико-химические основы изучения и использования соляных месторождений хлорид-сульфатного типа / А.Г. Бергман, Н.П. Лужная. - М.: АН СССР, 1951. - 301 с.

УДК 615.31:546.23-145].012:547.915

**А.Б. Саморядова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Получение раствора натрия селенита в масле кукурузных зародышей**

В настоящее время особое внимание в ветеринарии занимают препараты, содержащие витамин Е и соединения селена. Сочетание витамина Е и селена основано на их синергизме, что позволяет значительно повысить их эффективность [1]. Селен входит в состав глутатион-пероксидазы, фермента, который защищает клетки от повреждений, связанных со свободными радикалами и перекисью водорода. Витамин Е, являющийся интегральной частью биологических мембран, регулирует уровень липидных перекисей в последних, от которых в значительной степени зависит функциональное состояние клеток. Селен способен предупреждать появление некоторых клинических признаков Е-авитаминоза и сокращает потребность организма в витамине Е. Совместное присутствие этих двух компонентов оказывает стимулирующее влияние на иммунитет, снижает уровень заболеваемости [2].

Поэтому целью наших исследований является получение раствора натрия селенита в масле кукурузных зародышей, содержащего до 200 мг% витамина Е. Натрия селенит был выбран в связи с его широким применением в ветеринарной практике. Для большинства ветеринарных препаратов содержание селена должно быть 0,5 мг/мл, что соответствует 1,1 мг/мл натрия селенита [3].

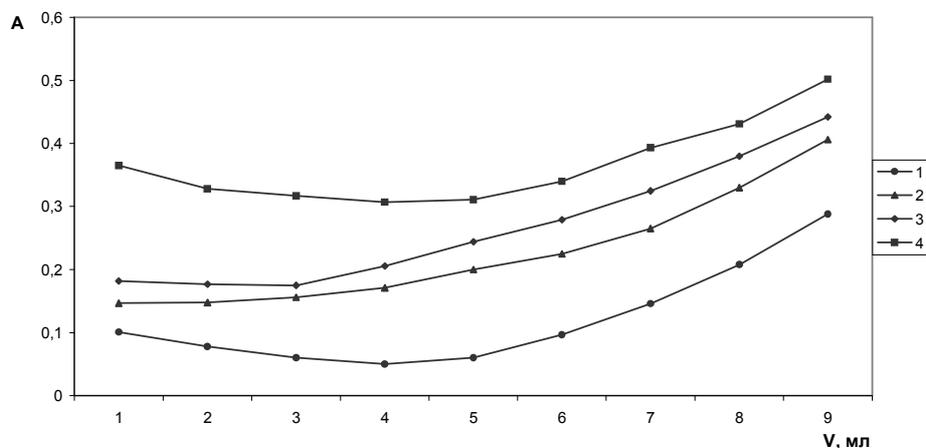
Так как натрия селенит легко растворим в воде и нерастворим в маслах, мы изучили возможность введения натрия селенита в масло в виде раствора в смешанных растворителях. Для этого мы изучили возможность использования органических растворителей: изопропанола, пропиленгликоля, диметилсульфоксида (ДМСО), глицерина. Выбор органического растворителя осуществлялся исходя из смешиваемости его с водой и маслом.

Изучение растворимости натрия селенита в смесях вода – органический растворитель проводили следующим образом: готовили смешанный растворитель в различных соотношениях: от 1:9 до 9:1. Во всех случаях вносили равные количества натрия селенита, взбалтывали и оставляли на сутки. После этого проводили определение натрия селенита в растворе иодиметрическим методом [4]. Как показали наблюдения, растворимость натрия селенита зависит от содержания воды в смешанном растворителе.

Для использования смешанного растворителя в практике необходимо добиться однородного перемешивания его с маслом кукурузных зародышей. Поэтому полученный раствор натрия селенита в смешанных растворителях перемешивали с маслом кукурузных зародышей, встряхивали в течение 1 часа, затем оставляли на 1 час и после этого измеряли степень мутности фототурбидиметрическим методом. Результаты представлены на рис. 1. Во всех случаях объем воды составлял 1 ч, объем масла – 100 ч, переменным был объем органического растворителя.

Представленные данные показывают, что все смеси представляют собой неоднородные системы. Исключение составляет смесь вода – глицерин – масло. При соотношении, равном 1:4:100, образуется однородная система, которая не расслаивается в течение длительного времени.

На основании проведенных исследований нами разработана следующая методика получения раствора: 110 мг натрия селенита, предварительно высушенного до постоянной массы, смешивали с 5 мл смеси растворителей вода – глицерин (1:4), сочетая осторожное нагревание на водяной бане ( $t=60^{\circ}\text{C}$ ) с тщательным перемешиванием, достигая полного растворения натрия селенита. Затем к полученному раствору добавляли 100 мл масла кукурузных зародышей небольшими порциями, постоянно перемешивая. Полученный раствор обладает слабой опалесценцией.



**Рисунок 1 – Оптическая плотность смесей вода – органический растворитель – масло:**  
 1 – вода – глицерин – масло; 2 – вода – изопропанол – масло;  
 3 – вода – пропиленгликоль – масло; 4 – вода – ДМСО – масло

Таким образом, в результате изучения растворимости натрия селенита в различных растворителях показана возможность получения однородной устойчивой системы, содержащей натрия селенит в масле кукурузных зародышей.

#### Библиографический список

1. Микроэлементозы человека / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Пиш М.А., Строчкова А.С. - М.: Медицина, 1991. – 495 с.
2. Zust J. Assessment of selenium and vitamin E efficiencies in dairy herds and clinical disease in calves / Vet Rec. – 1996. - № 10. – P. 73-77.
3. Справочник Видаль. Лекарственные средства ветеринарного назначения в России. - М.: АстраФармСервис, 2001. - 528 с.
4. United States Pharmacopoeia. - 24 The National Formulary. – New York, 2000. – 2052 p.

УДК 615.216'453.6.014.4.074:543

**А.С. Саушкина, А.М. Шевченко, Т.Ю. Арчинова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение стабильности таблеток дротаверина гидрохлорида шипучих

Шипучие лекарственные формы находят всё большее применение в медицинской практике благодаря высокой биологической доступности, портативности, точности дозирования, приятным органолептическим свойствам. В ряде случаев, связанных с необходимостью оказания быстрого фармакологического эффекта, они становятся незаменимыми. Кроме известных болеутоляющих, противовоспалительных и витаминных средств, в шипучих формах целесообразно использовать сердечно-сосудистые, спазмолитические, отхаркивающие, актопротекторы, влияющие на ЦНС и другие группы препаратов.

Целью данной работы явилось изучение стабильности нового лекарственного препарата – таблеток дротаверина гидрохлорида 40 мг шипучих, – разработанного на кафедре технологии лекарств Пятигорской ГФА [1]. Изучению подвергались таблетки дротаверина гидрохлорида 40 мг шипучие сразу после приготовления (проба 1) и после хранения в течение двух лет (проба 2) в естественных условиях при комнатной температуре в тубах в присутствии водоотнимающего средства. Определение стабильности при хранении проводили по следующим параметрам: описание, подлинность, средняя масса, распадаемость, однородность дозирования, количественное определение. Особое внимание при этом уделялось стабильности самой субстанции в такой реакционной среде, как шипучие таблетки.

Наличие посторонних примесей и продуктов деструкции дротаверина гидрохлорида обнаруживали с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ). Предварительно были проведены исследования по выяв-

лению оптимальной системы растворителей, позволяющей обнаружить примеси в присутствии основного действующего вещества. Для этого были использованы следующие системы растворителей [2-4]:

- I) гексан – этилацетат (17:3);
- II) толуол – ацетон (9:1);
- III) хлороформ – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:1);
- IV) ксилол – метилэтилкетон – метанол – диэтиламин (20:20:3:1);
- V) бензол – метанол – аммиак 25% (40:8:0,1).

Одновременно был проведён поиск оптимального растворителя основного действующего вещества и его предполагаемых продуктов деструкции. Установлено, что в качестве растворителя дротаверина гидрохлорида и его продуктов деструкции следует использовать хлороформ, так как в нём легко растворим дротаверина гидрохлорид, но не растворяются вспомогательные вещества и наполнители.

Для подготовки проб к исследованию навеску порошка растёртых таблеток обрабатывали хлороформом, взбалтывали и отфильтровывали от нерастворившихся наполнителей. Стандартные растворы свидетелей дротаверина гидрохлорида готовили согласно методике ФС [4] из расчёта содержания в них соответственно 100 мкг (раствор А), 0,5 мкг (раствор Б), 1,0 мкг (раствор В), 1,5 мкг (раствор Г), 2,0 мкг (раствор Д), 0,4 мкг (раствор Е) действующего вещества.

Хроматографирование проводили на стандартных пластинках «Сорбфил УФ 254» размером 20×20 см. Детектирование пятен осуществляли облучением в УФ свете.

*Методика:* 0,35 г порошка растёртых таблеток помещали в коническую колбу вместимостью 20 мл, прибавляли 5,0 мл хлороформа, перемешивали в течение 5 мин, фильтровали (раствор 1). К 0,1 мл раствора 1 прибавляли 9,9 мл хлороформа, перемешивали (раствор 2).

На линию старта хроматографической пластинки наносили параллельно по 0,01 мл растворов 1 и 2 и по 0,01 мл стандартных растворов А-Е дротаверина гидрохлорида свидетеля. Пластинку с нанесёнными пробами подсушивали на воздухе до удаления запаха хлороформа и помещали в камеру для хроматографирования, предварительно насыщенную парами системы в течение 40 мин. Хроматографирование проводили восходящим методом до тех пор, пока фронт растворителей не доходил до края пластинки. Пластинки вынимали, сушили на воздухе и детектировали пятна облучением в УФ свете при 254 нм.

Полученные результаты приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты анализа таблеток дротаверина гидрохлорида шипучих**

Исследуемый объект	Значения $R_f$ в системах растворителей (n=3)				
	Система I	Система II	Система III	Система IV	Система V
Проба 1	0	0,16	0	0,52	0,73
Проба 2	0	0,16	0	0,52	0,73
Свидетель	0	0,16	0	0,52	0,73

Как следует из таблицы, оптимальной ситемой растворителей является система V. бензол – метанол – аммиак 25% (40:8:0,1), в которой наблюдалось проявление чётких пятен определяемого вещества. Одновременно установлено, что во всех системах отсутствуют пятна посторонних веществ или продуктов деструкции дротаверина гидрохлорида.

Таким образом, нами установлено, что по истечении двух лет хранения таблеток дротаверина гидрохлорида 40 мг шипучих продуктов деструкции и посторонних примесей методом ТСХ не обнаружено. Показатели подлинности, средней массы, распадаемости, однородности дозирования, а также внешний вид и содержание дротаверина гидрохлорида также находились в пределах требований разработанного нами проекта ФСП. Следовательно, таблетки дротаверина гидрохлорида шипучие устойчивы при соблюдении рекомендованных условий хранения в течение не менее 2 лет.

#### **Библиографический список**

1. Шевченко, А.М. Обоснование выбора вспомогательных веществ для производства шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // *Успехи современного естествознания*. - 2003. - № 1. - С. 68-72.
2. Кирхнер, Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т. / Ю. Кирхнер. - М.: Мир, 1981. - 2 т.
3. ФС 42-3937-00. Дротаверина гидрохлорид. – 10 с.
4. ФС 42-3887-00. Таблетки дротаверина гидрохлорида 0,04 г. – 8 с.

УДК 669.118

*Н.Н. Семёнова, Ю.Н. Кудимов, Н.И. Гаврилов, К.Н. Гаврилов*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Определение концентрации компонентов в плоскости первоначального контакта образцов при контактном плавлении**

Распределение компонентов в соединительном шве, возникающем при контактно-реактивной пайке (контактном плавлении), определяет его физические и механические свойства. В настоящей работе предлагается метод расчёта концентрации компонентов в плоскости первоначального контакта образцов при контактном плавлении (КП) в нестационарно-диффузионном режиме.

Рассмотрим случай, когда компоненты А и В имеют диаграмму состояния с эвтектикой (рис. 1). При малых перегревах над температурой плавления эвтектики  $T_3$ , распределение компонентов в соединительном шве будет практически линейным (рис. 2).

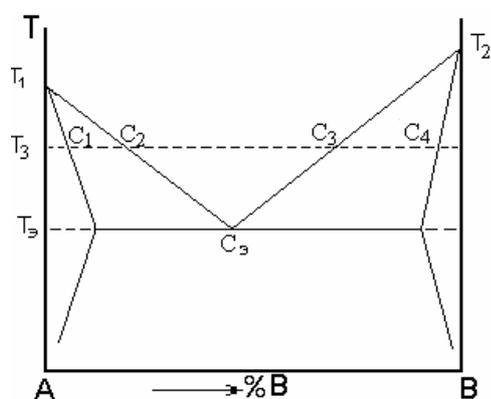


Рисунок 1 – Диаграмма состояния эвтектического типа

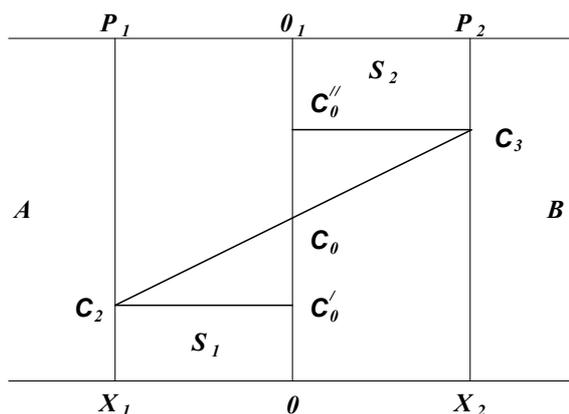


Рисунок 2 – Распределение компонента В в соединительном шве системы А-В

При распределении компонентов, близком к линейному (рис.2) из подобия  $\Delta C''_0 C_0 C_3$  и  $\Delta C_2 C_0 C_0$  следует:

$$\lambda = X_1/X_2 = (C_0 - C_2)/(C_3 - C_0), \quad (1)$$

где  $C_2$  и  $C_3$  – ликвидусные концентрации, определяемые из диаграммы состояния (рис. 1);  $C_0$  – концентрация компонента В в плоскости первоначального контакта образцов;  $X_1$  и  $X_2$  – количество расплавленного компонента А и В, соответственно. Для коэффициентов взаимной диффузии ( $D_{вз}$ ) на границах с твёрдой фазой, в соответствии с методом Матано, можно записать:

$$D_{вз}(C_2)=X_1C_2\delta/2\tau(C_3-C_2); \tag{2}$$

$$D_{вз}(C_3)=X_2(1-C_3)\delta/2\tau(C_3-C_2), \tag{3}$$

где  $\delta=X_1+X_2$ ;  $\tau$  – время КП. При малых перегревах над эвтектической температурой  $D_{вз}$  имеет практически постоянное значение вдоль всей прослойки (соединительного шва).

Тогда, приравнивая (2) и (3), получим:

$$\lambda=(1-C_3)/C_2 \tag{4}$$

Из (1) и (4) для  $C_0$  можно записать:

$$C_0=[C_3(1-C_3)+C_2^2]/(1+C_2-C_3) \tag{5}$$

Учитывая равенство площадей трапеций  $S_1$  и  $S_2$  (рис. 2), получим для  $C_0$  с учётом (4) следующее выражение:

$$C_0=C_2/(1-C_3+C_2) \tag{6}$$

Из (5) и (6) находим:

$$(1-C_2)/C_3=(1-C_3)/C_2=\lambda \tag{7}$$

Из (1) и (7) получим:

$$C_0=C_3/(1+C_3-C_2) \tag{8}$$

Применимость равенства (8) проверили на примере ряда систем (табл. 1).

**Таблица 1 – Значения концентрации компонента В в плоскости первоначального контакта образцов ОО,**

Система	Т, К	Расчёт по формуле		Экспериментальные данные
		(8)	(5)	
<b>In – Cd</b>	423	0,24	0,28	0,24
<b>Pb – Sn</b>	473	0,28	0,31	0,28
<b>Cd – Sn</b>	473	0,33	0,35	0,33
<b>Bi – Cd</b>	463	0,58	0,57	0,55
<b>Bi – Sn</b>	443	0,50	0,50	0,45
<b>Bi – Sn</b>	423	0,50	0,50	0,48

С этой целью КП в этих системах провели в нестационарно-диффузионном режиме по методике, описанной в работе [1]. Для проведения опытов были взяты металлы чистотой не ниже 99,99%. Распределение концентраций компонентов в прослойках было найдено методом локального рентгеноспектрального анализа с помощью JXA-5A. Сведения о полученных результатах приведены в табл. 1.

Таким образом, нами показана возможность расчёта концентраций компонентов в плоскости первоначального контакта образцов при КП в нестационарно-диффузионном режиме по значениям ликвидусных концентраций, определяемым по диаграмме состояния.

**Библиографический список**

1. Влияние ультразвука на структуру соединительного шва, возникающего при контактно-реактивной пайке системы индий – висмут / Ю.Н. Кудимов, Н.Н. Семёнова, Н.И. Гаврилов и др. // Изв. вузов Северо-Кавказского региона. Техн. науки (Приложение № 1). - 2005. - № 1. - С. 40-44.

УДК 615.214.099.074:543.544.5.068.7

А.Б. Скорнякова, Д.С. Лазарян, В.В. Донченко, М.Г. Цыбулина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Оценка пригодности методики обнаружения и количественного определения галоперидола и левомепромазина в крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии**

Нейролептики галоперидол и левомепромазин применяются совместно в психиатрической практике для лечения различных форм шизофрении, маниакальных состояний, для профилактики суицидального поведения у лиц с пограничными расстройствами [1]. Наряду с положительным терапевтическим эффектом, эти вещества могут оказывать при определённых условиях токсическое действие на организм. В литературе описаны случаи комбинированных отравлений этими препаратами. Для установления причины отравления, выбора методов детоксикации, коррекции схемы лечения важно контролировать содержание этих веществ в крови. В доступной литературе методики обнаружения и количественного определения галоперидола и левомепромазина в крови при совместном присутствии отсутствуют.

Цель настоящей работы – выбор условий ВЭЖХ анализа галоперидола и левомепромазина в крови и оценка пригодности разработанной методики.

При выборе методики ВЭЖХ анализа хроматографировали растворы стандартных образцов галоперидола и левомепромазина в изократическом и градиентном режиме с детекцией при длинах волн 210, 220, 240, 250 и 280 нм на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02». На стадии разработки методики оценивалась устойчивость аналитической системы к изменениям соотношения и скорости потока подвижной фазы, значения рН, температуры термостата колонки. На основании полученных данных выбраны следующие условия: хроматографическая колонка размером 2×75 мм, заполненная обращённо-фазовым сорбентом *Силасорб С18*. Подвижная фаза: элюент А – 0,1% раствор кислоты трифторуксусной, элюент Б – ацетонитрил, скорость потока – 100 мкл/мин; аналитические длины волн – 246, 256 нм; время измерения – 0,18 сек; температура термостата колонки – 35°C; градиент от 10% элюента Б до 80% за 30 минут; объём пробы – 10 мкл.

При хроматографировании в этих условиях смеси стандартных растворов галоперидола и левомепромазина получено 2 пика, по времени удерживания соответствующих пикам рабочих стандартных образцов препаратов (рис. 1). Основные стадии оценки пригодности ВЭЖХ методик в фармации изложены в [2]. Учитывая особенности химико-токсикологического анализа, нами выбраны следующие валидационные характеристики: специфичность, воспроизводимость, линейность, точность, диапазон применения методики, предел обнаружения и предел количественного определения.

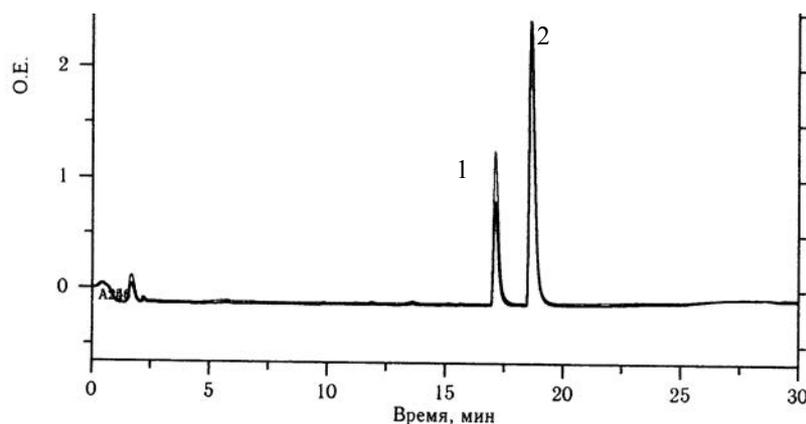


Рисунок 1 – Хроматограмма раствора смеси СО препаратов:  
1 – галоперидол; 2 – левомепромазин

*Специфичность* методики подтверждается набором хроматограмм: извлечения из крови, содержащей галоперидол и левомепромазин (рис. 2), раствора СО галоперидола и левомепромазина (рис. 1), растворителя и извлечения из крови, не содержащей изучаемые препараты. Хроматограммы пиков галоперидола и левомепромазина получали при 5 длинах волн и сравнивали спектральные отношения. Измеряли спектры поглощения изучаемых веществ в кювете хроматографа в режиме остановки потока элюента в различных точках хромато-

графического пика и наблюдали подобие спектров. Характеристикой специфичности может служить коэффициент разделения пиков, который для пиков галоперидола и левомепромазина составил 4,2 (n=6).

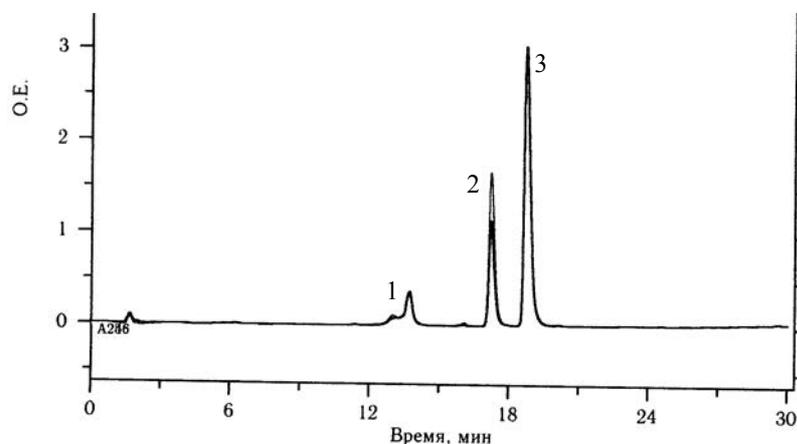


Рисунок 2 – Хроматограмма раствора извлечения из модельной смеси крови с препаратами: 1 – неидентифицированный компонент крови; 2 – галоперидол; 3 – левомепромазин

Воспроизводимость рассматривали на двух уровнях: на уровне повторяемости и внутрिलाбораторной воспроизводимости. В связи с невозможностью заранее предположить количество искомого вещества в биологической пробе, линейность и диапазон применения методики проверяли на растворах рабочих стандартных образцов галоперидола и левомепромазина с концентрациями, соответствующими терапевтической (100 мкг/мл), токсической (250-300 мкг/мл) и смертельной (500 мкг/мл). Количественное содержание рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_{исп} \cdot C_{ст} \cdot V}{S_{ст} \cdot a} \cdot 100 \%$$

где  $S_{исп}$ ,  $S_{ст}$  – площадь пика галоперидола (длина волны детектирования 246 нм) и левомепромазина (256 нм) на хроматограмме испытуемого раствора и на хроматограмме раствора стандартного образца;  $C_{ст}$  – концентрация стандартного образца галоперидола и левомепромазина, мкг/мл;  $a$  – концентрация галоперидола и левомепромазина в крови, мкг/мл;  $V$  – объём спирта этилового, взятого для растворения сухого остатка.

Результаты анализов, проведенных согласно предлагаемой методике в повторяемых условиях, приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения галоперидола и левомепромазина в растворах

№	Галоперидол			Метрологические характеристики	Левомепромазин			Метрологические характеристики
	Внесено, мкг/мл	Найдено			Внесено, мкг/мл	Найдено		
		мкг/мл	%		мкг/мл	%		
1	100,0	99,6	99,6	$\bar{X}=99,6$ $S_{\bar{x}}=0,58$ $\Delta \bar{X}=1,4$ $\varepsilon=1,4\%$	100,0	99,5	99,5	$\bar{X}=99,7$ $S_{\bar{x}}=0,64$ $\Delta \bar{X}=1,5$ $\varepsilon=1,5\%$
2	100,0	101,8	101,8		250,0	252,3	100,9	
3	100,0	98,9	98,9		500,0	483,5	96,7	
4	250,0	256,0	102,4		100,0	102,5	102,5	
5	250,0	242,3	96,9		250,0	247,0	98,8	
6	250,0	249,5	99,8		500,0	498,5	99,7	
7	500,0	493,5	98,7		100,0	97,2	97,2	
8	500,0	500,5	100,1		250,0	254,0	101,6	
9	500,0	489,5	97,9		500,0	502,5	100,5	

Как следует из представленных данных, в диапазоне концентраций от 100 до 500 мкг/мл предлагаемая методика характеризуется линейностью и хорошей достоверностью.

Для проверки *точности* методики готовили методом добавок модельные смеси, состоящие из раствора извлечения из контрольной пробы крови (плацебо) и точных навесок СО галоперидола и левомепромазина, охватывающих всю область ожидаемых концентраций действия методики, и хроматографировали не менее 3-х раз в предложенных условиях.

Для расчётов использовали площади пиков стандартных растворов в концентрациях, отличающихся не более чем на 10% относительно концентрации испытуемых растворов. Открываемость ( $n=6$ ,  $P=95\%$ ) галоперидола составила  $99,8 \pm 1,5\%$ , левомепромазина –  $99,7 \pm 1,9\%$ .

Изолирование из крови галоперидола и левомепромазина проводили по следующей методике: 5 мл крови подщелачивали 50% раствором натрия гидроксида до pH 13 и смесь кипятили в течение 30 мин на водяной бане. Полученный гидролизат охлаждали до комнатной температуры и трижды извлекали хлороформом (по 20 мл). Хлороформные извлечения объединяли, испаряли до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в 1-5 мл спирта этилового и хроматографировали. Стандартные растворы готовили из точных навесок СО препаратов. Результаты количественного определения галоперидола и левомепромазина в модельных смесях препарата с кровью представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Результаты количественного определения галоперидола и левомепромазина в крови (модельные смеси)**

№	Галоперидол				Левомепромазин			
	Внесено, мкг/мл	Найдено		Метрологические характеристики	Внесено, мкг/мл	Найдено		Метрологические характеристики
		мкг/мл	%			мкг/мл	%	
1	100,0	70,5	70,5	$\bar{X}=73,4$ $S_{\bar{x}}=1,36$ $\Delta \bar{X}=3,5$ $\varepsilon=4,8\%$	100,0	60,6	60,6	$\bar{X}=64,2$ $S_{\bar{x}}=1,87$ $\Delta \bar{X}=4,8$ $\varepsilon=7,5\%$
2	100,0	76,2	76,2		100,0	67,8	67,8	
3	250,0	174,3	69,7		250,0	151,0	60,4	
4	250,0	180,3	72,1		250,0	168,3	67,3	
5	500,0	369,2	73,8		500,0	348,5	69,7	
6	500,0	391,5	78,3		500,0	296,0	59,2	

Таким образом, предложенная ВЭЖХ методика отличается достаточной точностью, воспроизводимостью, достоверностью и может применяться для анализа крови при подозрении на отравление галоперидолом и левомепромазином.

#### **Библиографический список**

1. Даниленко, Е.Т. О сочетанном действии левомепромазина (тизерцина) с галоперидолом при обострениях шизофрении / Е.Т. Даниленко // *Материалы II съезда фармакологов Украинской ССР 30 мая-1 июня 1973 г. – Киев, 1973. – С. 61-63.*
2. Эпитейн, Н.А. Оценка пригодности (валидации) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) / Н.А. Эпитейн // *Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 4. – С. 40-56.*

УДК 340.67:543.544

**О.И. Соколова, Т.Л. Малкова, Ю.Н. Валеева**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### **Тонкослойная хроматография при химико-токсикологическом исследовании лекарственного препарата азалептина**

Отравления психотропными лекарственными препаратами представляют актуальную проблему в современной клинической токсикологии. К числу наиболее тяжёлых клинических форм отравлений с высоким риском развития осложнений и летальных исходов относятся интоксикации азалептином и амитриптилином [1].

Азалептин – нейролептическое средство, применяемое при лечении шизофрении, маниакального синдрома, психозов. Обладает седативным и снотворным эффектом. При передозировке препарата могут наблюдаться мышечная слабость, чувство усталости, сонливость, спутанность, оглушённость сознания, угнетение дыхания, развитие больших эпилептических припадков, атония кишечника, сухость во рту, тахикардия, снижение артериального давления, коллапс. Побочный эффект усиливается алкоголем. Наиболее серьёзное осложнение – гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза – уменьшения количества лейкоцитов в крови). Это осложнение даёт высокий процент (до 80%) смертельных исходов.

Таким образом, на данном этапе весьма значительно возрастает роль химико-токсикологического анализа, который позволит в кратчайшие сроки надежно идентифицировать лекарственные препараты, ставшие причиной отравлений, в том числе и азалептин [1,2]. На кафедре токсикологической химии совместно со Свердловским областным Бюро судебно-медицинской экспертизы выполняются исследования, связанные с разработкой методик обнаружения и количественного определения азалептина при судебно-химических исследованиях.

Фрагмент исследования посвящён разработке методик анализа методом хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ), широко используемого в практике судебно-химических лабораторий страны. Исследование проводили, используя реальные извлечения из биологических объектов, полученные в ходе проведения экспертизы с целью обнаружения лекарственных ядов, предположительно азалептина. Использовали пластинки «Сорбфил» (тип сорбента – силикагель СТХ-1ВЭ). Аликвоты исследуемых извлечений наносились на хроматографические пластинки, в исследуемых кислых извлечениях из биообъектов каких-либо веществ кислотного характера не обнаружено. Интерес представляли щелочные извлечения с целью поиска лекарственных веществ основного характера. После тестов по предварительному обнаружению проведён скрининг методом тонкослойной хроматографии в системах различного состава и полярности органических растворителей с обработкой хроматографических пластинок различными визуализирующими растворами. Идентификация выделенного из биообъектов азалептина проводилась по соответствию параметров  $R_f$  пятен стандартному раствору азалептина: по наблюдаемым зеленовато-жёлтого цвета пятнам при дневном свете и тёмно-синего цвета пятна в УФ свете (254 нм), цветным реакциям с реактивом Либермана – пятна жёлто-коричневого цвета, с концентрированной азотной кислотой – красновато-коричневого цвета (переход от жёлтого через красноватое до коричневого цвета), с реактивом Эрмана – жёлтого цвета. С реактивами Марки и Фреде, с концентрированной серной кислотой, с раствором хлорида железа (III) окрашивания не наблюдалось. Хроматографическое исследование осуществлялось восходящим способом на пластинках с пробегом фронта растворителей 10 см, в качестве подвижной фазы использовались системы: I – метанол – раствор аммиака 25% (100:1,5); II – этилацетат – метанол – раствор аммиака 25% (85:10:5); III – этилацетат – хлороформ – раствор аммиака 25% (85:10:5), IV – толуол – ацетон – раствор аммиака 25% (50:50:1); V – диоксан – хлороформ – ацетон – раствор аммиака 25% (47,5:45:5:2,5). В качестве реактивов по проявлению хроматографических пластинок использовались: модифицированный реактив Драгендорфа (пятна красно-оранжевого цвета на желтоватом фоне), подкисленный раствор йодплатината (пятна серо-фиолетового цвета на розовом фоне), подкисленный раствор перманганата калия (пятна желтовато-коричневого цвета на фиолетовом фоне). При хроматографическом исследовании обнаруженное вещество располагалось параллельно стандартному образцу азалептина и проявлялось соответствующими реактивами с получением аналогичных цветовых окрасок в системах: I – с  $R_f$  0,63; II – с  $R_f$  0,75; III – с  $R_f$  0,72, IV – с  $R_f$  0,52; V – с  $R_f$  0,77. После проведения изолирования действующего вещества из средней пробы трупного материала, в щелочных извлечениях желудка, тонкого кишечника, печени, почки, мочи, желчи при исследовании методом тонкослойной хроматографии наблюдались пятна, совпадающие по значениям  $R_f$  с веществом – азалептином, который был использован в качестве свидетеля. Для проведения подтверждающего исследования использовались следующие методы: УФ спектрофотометрия, газовая хроматография. Полученные результаты лягут в основу разработки схемы судебно-химического анализа при проведении экспертиз, связанных с обнаружением азалептина.

#### Библиографический список

1. Обнаружение лепонекса (клозапина) в биологическом материале / И.С. Козлова, А.П. Ефимова, Н.С. Симонова, В.Н. Тарасова // Судебно-медицинская экспертиза. - 1986. - № 1. - С. 43-44.
2. Мелентьев, А.Б. Определение клозапина в крови и моче методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии / А.Б. Мелентьев, И.В. Курочкина // Судебно-медицинская экспертиза. - 1999. - № 4. - С. 27-29.

УДК 615.322:[633.88:581.43

**О.В. Сошникова, В.Я. Яцюк, Г.А. Чальй**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

#### Углеводный состав растений рода крапива

Данная работа является продолжением ранее начатых исследований качественного и количественного состава биологически активных веществ крапивы двудомной и крапивы жгучей [2-5]. Анализу подвергали образцы различных видов сырья крапивы двудомной: траву, листья, корневища и корни; траву крапивы жгучей, заготовленных в 2003-2004 гг. в Курской области.

Для получения водорастворимых полисахаридных комплексов (ВПСК) использовали воздушно-сухой шрот изучаемых видов сырья после экстракции липофильных соединений ацетоном [1]. ВПСК получали методом экстракции сырья горячей водой (1:10) при нагревании до 90°C в течение 2 часов. Водные извлечения отфильтровывали, экстракцию ВПСК повторяли трижды. Извлечения объединяли и концентрировали под вакуумом до первоначального объёма. ВПСК осаждали, обрабатывая концентраты трёхкратным количеством спирта

этилового 96%. При этом в течение 24 часов выпадали аморфные хлопьевидные осадки. Осадки отфильтровывали, промывали последовательно спиртом этиловым 70, 96%, ацетоном, высушивали и взвешивали.

Выделение пектиновых веществ (ПВ) проводили используя шрот, оставшийся после получения ВПСК, методом настаивания при температуре 80-85°C в течение 2,5 ч. В качестве экстрагента использовали смесь растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата 0,5% в соотношении 1:1. Экстракцию повторяли трижды. Извлечения объединяли, упаривали до первоначального объёма. ПВ осаждали пятикратным количеством спирта этилового 96%. Осадок ПВ отфильтровывали и промывали спиртом этиловым различной концентрации и ацетоном, высушивали и взвешивали. Выход ВПСК и ПВ из листьев, травы, корневищ и корней крапивы двудомной, травы крапивы жгучей представлен в табл. 1.

**Таблица 1 – Характеристика ВПСК и ПВ из сырья крапивы двудомной и крапивы жгучей**

Вид сырья	Выход, % от воздушно-сухого сырья		Моносахаридный состав, % к ВПСК и ПВ						
			Галактоза	Глюкоза	Арабиноза	Рамноза	Мальтоза	Фруктоза	Глюкуроновая кислота
Листья крапивы двудомной	ВПСК	7,86	1,40	2,86	1,40	1,40	—	0,90	0,46
	ПВ	13,45	—	13,20	6,60	6,60	6,60	36,30	0,69
Корневища и корни крапивы двудомной	ВПСК	3,36	7,50	13,50	3,00	3,00	—	—	0,45
	ПВ	11,25	—	10,80	1,08	1,08	—	48,50	1,10
Трава крапивы двудомной	ВПСК	6,80	0,60	1,20	0,80	0,80	—	0,80	0,40
	ПВ	16,69	—	27,10	13,50	13,50	13,50	31,10	1,30
Трава крапивы жгучей	ВПСК	5,39	0,75	1,50	1,00	1,00	—	1,00	0,50
	ПВ	11,50	—	29,75	—	—	5,10	46,75	0,80

Определение качественного состава моносахаридов ВПСК листьев, травы крапивы двудомной и травы крапивы жгучей осуществляли после гидролиза в течение 8 ч, подземных органов крапивы двудомной – после 6 ч гидролиза, ПВ – после 24 ч гидролиза 2 М раствором кислоты серной.

Идентификацию моносахаридов проводили методом хроматографии на бумаге и в тонком слое сорбента в оптимальных системах растворителей параллельно с достоверными образцами моносахаров. Нейтральные моносахара хроматографировали на бумаге в системах растворителей: этилацетат – пиридин – вода (12:5:4), н-бутанол – кислота уксусная – вода (3:1:1), н-бутанол – пиридин – вода (6:4:3), кислые – в системе этилацетат – кислота уксусная – кислота муравьиная – вода (8:3:1:4). После разделения сахаров хроматограммы сушили на воздухе и обрабатывали анилинфталатным реактивом, затем выдерживали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C. Сахара проявлялись в виде пятен красно-коричневой окраски. Количественное содержание моносахаридов определяли, используя денситометрический метод после хроматографии в тонком слое сорбента. Результаты представлены в табл. 1.

Как следует из данных таблицы, основными компонентами ВПСК являются глюкоза (13,5-1,2%) и галактоза (7,5-0,6%), в составе ПВ выявлены фруктоза (48,5-31,1%) и глюкоза (29,75-10,8%). В результате проведённых исследований установлено, что изучаемые виды сырья крапивы могут быть источниками водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ ввиду их высокого содержания и разнообразного моносахаридного состава.

#### **Библиографический список**

1. Гончаров, А.Г. Исследование растительного полисахаридного комплекса / А.Г. Гончаров, Т.И. Исакова, Л.Д. Халева // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств: Тез. докл. Респ. науч. конф. – Харьков, 1981. – С. 139.
2. Растения рода крапивы возможные источники получения каротиноидов и хлорофиллов / О.В. Сошникова, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый, Н.Т. Сурнина // Человек и лекарство: Тез. докл. XII Рос. нац. конгр. – М., 2005. – С. 709-710.
3. Сошникова, О.В. Изучение флавоноидного состава травы крапивы двудомной / О.В. Сошникова, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН, посвященной 70-летию КГМУ. – Курск, 2005. - Т. 2. - С. 276-277.

4. Исследование аминокислотного состава растений рода крапива / В.Я. Яцюк, О.В. Сошникова, Г.А. Чалый, О.А. Елецкая // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2005. – Вып. 60. - С. 75-76.*
5. Яцюк, В.Я. Фронтальный элементный анализ растений рода крапива / В.Я. Яцюк, О.В. Сошникова, Г.А. Чалый // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 69.*

УДК 615.276.3'451.2'454.2].07:543.062

**С.Н. Степанюк, Н.В. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, И.Я. Куль**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Анализ лекарственных форм, содержащих диклофенак натрия**

В медицинской практике большое распространение среди нестероидных противовоспалительных средств находят лекарственные формы с диклофенаком натрия. Воспалительные реакции, возникающие при патологии инфекционной и неинфекционной природы, могут иметь выраженный характер, приводя к нарушению функций органов и тканей.

По частоте и распространённости данные заболевания занимают одно из первых мест среди детей юношеского и молодого возраста. По данным ВОЗ 10% нетрудоспособности и около 30% инвалидности приходится на ревматические болезни. По данным медицинской статистики, общая заболеваемость мышечной системы и соединительной ткани возросла за последние 6 лет в 2,4 раза, причём не только среди взрослого населения, но и среди детей.

В настоящее время противовоспалительные средства являются обязательными компонентами фармакотерапии многих заболеваний, причём значительная роль отводится нестероидным противовоспалительным средствам [1].

Многолетние фармакологические исследования различных авторов показали, что одним из наиболее эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных средств является диклофенак натрия. По силе противовоспалительного эффекта он значительно превосходит кислоту ацетилсалициловую, ибупрофен и индометацин, а по анальгезирующему действию в 2-5 раз сильнее этих лекарственных средств. По эффективности при ревматизме и болезни Бехтерева не уступает преднизолону и индометацину.

Таким образом, расширение номенклатуры лекарственных средств, содержащих диклофенак натрия, является актуальной задачей [2,3]. Поэтому были разработаны новые лекарственные препараты: 0,5% сироп с диклофенаком натрия (детская лекарственная форма) и суппозитории диклофенака натрия с  $\beta$ -каротином.

Сироп для детей – одна из наиболее рациональных, скорректированных лекарственных форм.

В связи с тем, что диклофенак натрия обладает раздражающим действием на слизистые оболочки, в суппозитории с диклофенаком натрия был введён  $\beta$ -каротин, который усиливает противовоспалительное действие и защищает слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

Для разработки методик качественного и количественного определения действующих веществ в указанных лекарственных препаратах были использованы химические и физико-химические методы.

Так как диклофенак натрия по химической структуре является натриевой солью фенилуксусной кислоты, для его идентификации в изучаемых лекарственных формах использовали соли тяжёлых металлов (меди, серебра, железа) и реакции образования комплексных соединений. Кроме того, для подтверждения подлинности диклофенака натрия в лекарственных препаратах использовали спектрофотометрический метод анализа.

На спектрах извлечений диклофенака натрия из лекарственных препаратов 0,1 М раствором натрия гидроксида (в суппозиториях после отделения  $\beta$ -каротина с помощью органических растворителей) наблюдается максимум при 276 нм, что соответствует спектру поглощения раствора СО диклофенака натрия в тех же условиях. Экспериментальным путём установлено, что вспомогательные вещества не поглощают в данной области спектра, а значит, не влияют на результаты анализа.

Для определения подлинности  $\beta$ -каротина в исследуемых суппозиториях проводили реакцию с кислотой серной концентрированной и сурьмы хлоридом, а также использовали спектрофотометрические характеристики хлороформного извлечения (максимум светопоглощения –  $460 \pm 2$  нм). Содержание  $\beta$ -каротина определяли в хлороформном растворе при длине волны в максимуме светопоглощения.

Для количественного определения диклофенака натрия в исследуемых лекарственных формах был использован метод УФ спектрофотометрии. Этот метод был выбран потому, что он отличается достаточно высокой чувствительностью, экологически безопасен и не требует больших затрат времени.

Для количественного определения диклофенака натрия точную навеску сиропа растворяли в 0,1 М растворе натрия гидроксида и измеряли оптическую плотность при длине волны 276 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность 0,002% раствора СО диклофенака натрия. Результаты анализа приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения диклофенака натрия и  $\beta$ -каротина в сиропе и суппозиториях

Определяемое вещество	Метрологические характеристики				
	$\bar{x}$	$S^2$	S	$S\bar{x}$	$\epsilon$
Диклофенак натрия в сиропе	101,07	2,15	1,46	0,59	1,52
Диклофенак натрия в суппозиториях	97,90	1,87	1,37	0,56	1,50
$\beta$ -каротин	96,70	4,44	2,11	0,86	2,28

В связи с тем, что в оптическом спектре извлечения из суппозитория наблюдается наложение спектров диклофенака натрия и  $\beta$ -каротина, для количественного определения необходимо разделения этих компонентов с помощью различных растворителей. Для разделения диклофенака натрия и  $\beta$ -каротина в суппозиториях использовали способность  $\beta$ -каротина растворяться в хлороформе, поэтому навеску суппозитория предварительно экстрагировали хлороформом. Водный слой отделяли, добавляли 0,1 М раствор натрия гидроксида и спирт этиловый и далее проводили измерения, как при анализе сиропа. Результаты анализа приведены в табл. 1.

Разработанные методики позволяют определять диклофенак натрия в исследуемых лекарственных формах и могут быть использованы для их стандартизации.

#### Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т./ М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. - Т. 1. - 688 с.
2. НД 42-5358-95. Реводин 50 и 100 мг, суппозитории.
3. НД 42-9761-99. Фелоран.

УДК 340.67:615.216.2.211.9

**Е.Е. Столяров, Т.Л. Малкова, М.С. Гайсинович, Р.М. Булатов**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Химико-токсикологический анализ местноанестезирующих препаратов и лекарственных средств, потенцирующих их действие

Анестезирующие средства вызывают местную потерю чувствительности. В первую очередь они устраняют чувство боли, в связи с чем их используют, главным образом, для местного обезболивания (анестезии). При углублении анестезии выключаются температурная и другие виды чувствительности, в последнюю очередь – рецепция на прикосновение и давление.

Одно из первых мест по частоте развития лекарственных осложнений занимают местноанестезирующие препараты. Проблема побочного действия местных анестетиков возникла с момента внедрения их в широкую лечебную практику. По данным авторов многочисленных работ, посвящённых побочному действию средств для местной анестезии, частота возникновения нежелательных реакций от их введения составляет от 1,3 до 5%.

При применении местных анестетиков чаще всего встречаются следующие побочные реакции:

1. Коллапс (падение артериального давления).
2. Аллергические реакции (разной степени выраженности).

Так, например, при проведении спинномозговой анестезии артериальное давление (АД), как правило, снижается. Для предотвращения коллапса в этих случаях назначают предварительно длительно действующие сосудосуживающие вещества (эфедрин, мезатон). При возникновении аллергических реакций препарат отменяют и назначают противогистаминные препараты (димедрол, пипольфен).

При передозировке местных анестетиков системный токсический эффект захватывает центральную нервную (ЦНС) и сердечно-сосудистую системы (ССС). ЦНС более чувствительна к местным анестетикам, чем ССС, поэтому поражение ЦНС проявляется раньше. Вначале наблюдается возбуждение, а затем депрессия. Симптомами поражения ЦНС являются головная боль, головокружение, сонливость, заторможенность, звон в ушах, нарушенная чувствительность, нарушение вкуса, в тяжелых случаях – тонико-клонические судороги, сопровождаемые потерей сознания, кома, остановка дыхания. В зависимости от препарата и скорости его всасывания пациенты могут переходить от состояния бодрствования до судорог за очень короткое время. Симптомами поражения ССС являются тахикардия и подъём артериального давления, особенно при добавлении адреналина к анестетику. Если адреналин не добавлялся, то будут наблюдаться брадикардия и гипотония. В тяжёлых случаях возникает сосудистый коллапс. Бупивакаин является более кардиотоксичным препаратом, чем лидокаин. Тяжелая аритмия может возникнуть при случайном внутривенном введении.

Существует 3 основные теории действия местных анестетиков [2]:

1. *Физико-химическая теория.* В её основе – мембранный механизм анестезии. Местные анестетики связываются с рецепторами, расположенными на внутренней стороне поверхности клеточной мембраны. После

взаимодействия местных анестетиков с рецепторами проницаемость мембраны для ионов натрия снижается, что препятствует возникновению потенциала действия и, следовательно, зарождению в чувствительных окончаниях и проведению по нервным волокнам электрических импульсов.

2. *Гипотеза ацетилхолиновой концепции нервного проведения.* Местные анестетики вливаются в процесс действия ацетилхолина. Возбуждённый нерв выделяет ацетилхолин, гистамин и другие медиаторы.

3. *Гипотеза вмешательства препаратов в обмен энергией нерва.* Процесс проведения – электрический, сопровождающийся выделением тепла. Сравнительно давно установлено, что местные анестетики снижают потребление кислорода нервом, анестетик избирательно тормозит аэробный гликолиз, не затрагивая анаэробный, что достаточно для поддержания нерва в жизнеспособном состоянии. Предполагается, что задержка происходит на уровне окисления янтарной кислоты. Ценность теории – объединяет все три механизма (нет энергии, нет и функции).

Все эффекты проявляются при резорбтивном действии местных анестетиков.

Таким образом, местные анестетики – средства, специфически воздействующие на нервные афферентные образования, прекращающие проведение импульса по нервам.

В Пермской государственной фармацевтической академии осуществлён синтез и фармакологическая оценка и совместно с ИТХ УрОРАН доведён до медицинского применения новый отечественный местный анестетик из группы замещённых амидов – анилокаин. В настоящее время анилокаин включён в *Государственный реестр лекарственных средств*. Препарат обладает выраженным анестезирующим действием, вызывая все виды местной анестезии: инфильтрационную, проводниковую, перидуральную и спинномозговую.

В связи с введением в медицинскую практику нового препарата и особенностями действия местных анестетиков, необходимым аспектом является изучение анилокаина в химико-токсикологическом отношении. При разработке методик химико-токсикологического анализа анилокаин рассматривался в комплексе с другими местноанестезирующими средствами. Таким образом, с применением аппаратно-программного комплекса «Кристалл 2000М» исследовано хроматографическое поведение анилокаина, дикаина, кокаина, лидокаина, ультракаина, тримекаина, пиромекаина, анилокаина. Исследовано влияние температурных режимов и объёмных скоростей газовых потоков на параметры их хроматографического удерживания. Установлены температурные границы устойчивости анилокаина, показана возможность определения продуктов его разложения. Получено чёткое разделение всех компонентов смеси. Рассчитаны эффективность колонки, критерий разделения соседних веществ. Разработана методика количественного определения местных анестетиков в модельных смесях. Построены градуировочные графики зависимости концентрации препарата в модельной смеси от площади пика. Определена чувствительность определения на пламенно-ионизационном и термоионном детекторах.

Дальнейшим этапом работы была исследована возможность хроматографического анализа лекарственных препаратов других фармакологических групп, потенцирующих действие местных анестетиков. Наше внимание привлёк пипольфен, также имеющий токсикологическое значение.

*Пипольфен (дипразин, прометазин, фенерган)* является сильным противогистаминным препаратом [1]. Также оказывает выраженное влияние на ЦНС: усиливает действие местноанестезирующих, гипотензивных, анальгезирующих, снотворных, наркотических средств, обладает довольно сильной седативной активностью, понижает температуру тела, оказывает противорвотное действие. Он оказывает также выраженное адренолитическое, умеренное периферическое и центральное холинолитическое действие. Применяют пипольфен при аллергических заболеваниях (крапивнице, экземе, бронхиальной астме, анафилактическом шоке, экссудативном диатезе, сывороточной болезни и др.). В хирургической практике пипольфен используют как один из основных компонентов литических смесей, применяемых для потенцированного наркоза и гипотермии, для предупреждения и уменьшения послеоперационных осложнений, во время операции и в послеоперационном периоде. Применяют его для усиления действия анальгетиков и местных анестетиков, а также в качестве противорвотного средства.

Широкое применение (особенно наркоманами), побочные действия, токсичность приводят к возникновению отравлений, часто заканчивающихся летально. По данным *Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Перми* за 1999-2000 гг. зарегистрировано 7 смертельных случаев отравления пипольфеном. За последние пять лет ситуация не изменилась. Чаще всего встречаются комбинированные отравления пипольфеном и наркотическими средствами. По литературным данным смертельная доза пипольфена составляет 200 мг/кг. Клинические признаки отравлений пипольфеном, патолого-анатомическая и гистологическая картины внутренних органов трупов неспецифичны. Для диагностики смертельных отравлений решающее значение имеют результаты судебно-химического исследования. Нами проведены предварительные исследования по разработке методик изолирования и обнаружения пипольфена при химико-токсикологическом анализе.

Апробированы методики изолирования пипольфена из биологических объектов, описанные в литературе. Проведена их сравнительная оценка. Разработана и апробирована новая методика изолирования пипольфена с использованием ацетонитрила, в которой учтены факторы, влияющие на процесс извлечения из биологического материала. Выход пипольфена составил 78,49% [3]. Разработанная методика изолирования пипольфена позво-

ляет получать чистые извлечения, не требующие дополнительной очистки, существенно сократить время изолирования. Использован комплекс химических и физико-химических методов для доказательства и количественного определения пипольфена после извлечения из биологического объекта.

#### **Библиографический список**

1. Машковский, М.Д. *Лекарственные средства: В 2 т. – 13-е изд. / М.Д. Машковский. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т. 1. - С. 279.*
2. *Местные анестетики: Учебно-методические рекомендации / Под ред. О.Р. Грека. - Новосибирск: Новосиб мед. ин-т, 1997. - 13 с.*
3. Карпенко, Ю.Н. *Разработка методик изолирования некоторых лекарственных ядов с использованием ацетонитрила / Ю.Н. Карпенко, Т.Л. Малкова // Человек и лекарство: Тез. докл. X Рос. нац. конгр. - М., 2003. - С. 768.*

УДК 615.211'454.074:543.062

**Д.А. Стрельцов, Е.В. Компанцева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Валидационная оценка методик количественного определения анестезина в мази бишофита с димексидом и анестезином**

Мазь бишофита с димексидом и анестезином является новым лекарственным препаратом рассола Волгоградского месторождения бишофита. В качестве основы использованы полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой, которые обеспечивают эффективное высвобождение и впитывание рассола в кожу [1,2]. Мази бишофита могут применяться в качестве лекарственного средства при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в том числе воспалительных заболеваниях суставов, периферической нервной системы и др. Кроме бишофита в состав мази введён димексид, который является хорошим пинетратором и обладает противовоспалительным действием, и анестезин для снижения болевого синдрома.

Целью данного исследования явилась валидационная оценка методик количественного определения анестезина (ВЭЖХ, спектрофотометрия), в мази бишофита с димексидом и анестезином.

Были определены параметры из проекта общей фармакопейной статьи «Валидация фармакопейных методов», составленные с учётом соответствующей статьи Фармакопеи США 24-го издания, приложенной к Европейской фармакопее 2000 года, а также материалов Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для человека. Из заданных параметров нами была проведена валидационная оценка двух методов анализа анестезина: прямой спектрофотометрии и ВЭЖХ по параметрам: систематическая ошибка, воспроизводимость, установление необходимого числа параллельных определений, сходимость двух параллельных определений, линейная зависимость.

Для установления величины систематической ошибки было проведено 6 параллельных определений для модельной мази бишофита с димексидом и анестезином (анестезина должно быть от 0,00984 до 0,01056 г в 1 г мази). Полученные результаты приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты определения анестезина в модельной мази бишофита с димексидом и анестезином**

<b>Метрологические характеристики</b>	
<b>Спектрофотометрия</b>	<b>ВЭЖХ</b>
X=0,0101	X=0,01015
S <sub>x</sub> =0,0007	S <sub>x</sub> =0,00084
ΔX=0,00019	Δx=0,000218
ε <sub>α</sub> =1,92%	ε <sub>α</sub> =2,14%

Используя данные табл. 1 вычисляли критерий Стьюдента по формуле (1):

$$t = \frac{|\mu - \bar{X}|}{s} \cdot \sqrt{m}, \quad (1)$$

где  $t$  – рассчитанный коэффициент Стьюдента;  $\bar{X}$  – среднее значение определяемой величины;  $m$  – объём выборки (в данном случае равен 6);  $s$  – стандартное отклонение;  $\mu$  – истинное значение определяемой величины.

$$t_1 = \frac{[0,01 - 0,0101]}{0,0007} \cdot 6 = 0,85, \quad t_2 = \frac{[0,01 - 0,0101]}{0,0008} \cdot 6 = 0,75$$

Рассчитанный коэффициент Стьюдента составил для метода спектрофотометрии 0,85, а для метода ВЭЖХ – 0,75. Для того, чтобы определить отягощены ли полученные результаты систематической ошибкой, найденное значение сравнивается с табличным, которое составляет 2,57. В случае реализации неравенства  $t < t(P, f)$ , можно считать, что полученные результаты не отягощены систематической ошибкой.

При сравнении воспроизводимости двух методов анализа вычисляли критерий Фишера (F) и сравнивали с табличным значением  $F(P, f_1, f_2)$ , найденным при  $P=99\%$ :

$$F = \frac{0,00000049}{0,00000064} = 0,76 < 10,97$$

Поскольку вычисленное значение критерия Фишера меньше найденного по таблице, то можно сделать вывод о том, что различие значений  $S_1^2$  и  $S_2^2$  не может быть признано значимым и заключение о различии воспроизводимости методов сделать нельзя, ввиду недостаточного объёма информации.

Следующим этапом валидационной оценки методов являлось установление необходимого числа параллельных определений с относительной ошибкой  $\epsilon \leq \varphi$ , где  $\varphi$  – ошибка метода. В данном случае эта величина составляет 1,92% для спектрофотометрии, и 2,14% для ВЭЖХ. Расчёт проводили по формуле (2):

$$m \geq \left( \frac{\Delta X \cdot 100}{\varphi \cdot \bar{X}} \right)^2 \tag{2}$$

При этом установлено, что для получения результатов с относительной ошибкой не более 1,92% (спектрофотометрия), достаточно 0,95, то есть одно определение, а для результатов с относительной ошибкой не более 2,14% (ВЭЖХ), достаточно 0,94, то есть тоже одно определение.

Для определения сходимости двух параллельных определений из полученной выборки были взяты два крайних результата. В случае удовлетворительной сходимости должно реализовываться неравенство:

$$|\bar{X} - X| < L(P, m) \cdot S$$

В данном случае выполняется неравенство:

$|0,0103 - 0,0098| < 2,77 \cdot 0,0008$  для метода ВЭЖХ  
 $|0,0104 - 0,0099| < 2,77 \cdot 0,0007$  для метода спектрофотометрии, что позволяет считать полученные результаты удовлетворительными.

Для определения линейной зависимости УФ спектрометрического метода использовали уравнение (3):

$$y = bx + a, \tag{3}$$

где:  $y$  – измеряемая величина;  $b$  – угловой коэффициент линейной зависимости;  $x$  – концентрация;  $a$  – свободный член линейной зависимости.

Наличие линейной зависимости между  $x$  и  $y$  не всегда является очевидными. По этой причине экспериментальные данные, полученные при калибровке, в первую очередь используют для оценки жёсткости. В первом приближении судить о жёсткости линейной связи между переменными  $x$  и  $y$  можно по величине коэффициента корреляции  $r$ , который вычисляли по уравнению (4):

$$r = \frac{m \sum_{i=1}^m x_i y_i - \sum_{i=1}^m x_i \sum_{i=1}^m y_i}{\sqrt{\left[ m \sum_{i=1}^m x_i^2 - \left( \sum_{i=1}^m x_i \right)^2 \right] \left[ m \sum_{i=1}^m y_i^2 - \left( \sum_{i=1}^m y_i \right)^2 \right]}} \tag{4}$$

Коэффициенты  $a$  и  $b$  и другие метрологические характеристики зависимости рассчитывали с использованием метода наименьших квадратов по экспериментально измеренным значениям переменной  $y$  для заданных значений аргумента  $x$ .

**Таблица 2 – Результаты статистической обработки экспериментальных данных полученных при изучении линейной зависимости**

<b>M</b>	$\bar{x}$	$\bar{y}$	<b>b</b>	<b>a</b>	<b>t(P;f) при P=95%</b>	$\Delta b$	$\Delta a$	$S^2$	<b>r</b>
4	7,37	0,59	0,07	0,07	2,78	0,058	0,48	0,035	1,12

Установлено, что методика УФ спектрофотометрического определения обладает линейной зависимостью.

Таким образом, на основе валидации полученных результатов установлено, что для предлагаемых методик количественного определения анестезина отсутствует отягощение результатов систематической ошибкой, а относительная погрешность определения находится в пределах ошибки метода.

На основании проведённой валидационной оценки методов нами было рекомендовано проводить определение анестезина в мази бишофита с димексидом и анестезином методом спектрофотометрии, т.к. относительная ошибка определения метода меньше, а метод ВЭЖХ предложено применять как альтернативную методику. Определение посторонних примесей рекомендуется проводить методом ВЭЖХ.

#### **Библиографический список**

1. Стрельцов, Д.А. Разработка технологии и стандартизация мази «Бишофита» с димексидом / Д.А. Стрельцов, Г.В. Сеньчукова // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (57; 2002; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 2002. - С. 112.
2. Стрельцов, Д.А. Разработка и стандартизация мази бишофита / Д.А. Стрельцов, Е.В. Компанцева // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 6 Междунар. съезда 4-6 июля 2002 г. – СПб., 2002. - С. 152-154.

УДК 615.012.41.07

**М.А. Сумцов, А.В. Титова, Н.П. Садчикова, А.В. Сульдин**

**Институт государственного контроля качества лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», г. Москва**

**Научно-исследовательский институт фармации Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва**

### **Гармонизация требований к качеству производных парагидроксибензойной кислоты на примере пропилпарагидроксибензоата**

Особенностью современного подхода к стандартизации субстанций является гармонизация требований к их качеству с требованиями ведущих зарубежных фармакопей.

Объектом исследования был выбран пропилпарагидроксибензоат (ППГБ), широко применяемый в качестве консерванта в составе многих лекарственных препаратов. Контроль его качества осуществляется по *USP*, *Br. Ph.* и *Eur. Ph.*, в России – по ВФС 42-2079-91 «Ниназол» (далее ВФС), срок действия которой истёк 31.12.1994.

Целью данного исследования является разработка проекта ФС «Пропилпарагидроксибензоат», гармонизированной с требованиями зарубежных фармакопей.

Для подтверждения подлинности ППГБ используются различные методы: ИК спектроскопия (*Eur. Ph.*, *Br. Ph.*, *USP*), тонкослойная хроматография (*Eur. Ph.*, *Br. Ph.*, *USP*), УФ спектрофотометрия (ВФС), температура плавления (*Eur. Ph.*, *Br. Ph.*, *USP*, ВФС), температура плавления бензойной кислоты, полученной в результате гидролиза ППГБ (ВФС), и качественные реакции с аминопиразолоном и калия гексацианоферратом (III) после щелочного гидролиза ППГБ (*Eur. Ph.*, *Br. Ph.*, *USP*). Была изучена специфичность методик.

Экспериментально установлено, что методика УФ спектрофотометрии, определение температуры плавления бензойной кислоты и качественная реакция не являются специфичными и не позволяют идентифицировать ППГБ в присутствии других производных парагидроксибензойной кислоты (ПГБК). ИК спектроскопия и температура плавления являются специфичными методами и могут быть использованы для подтверждения подлинности ППГБ.

Изучение специфичности метода тонкослойной хроматографии (ТСХ), описанного в зарубежных фармакопеях, не позволяет различить бутилпарагидроксибензоат и бензилпарагидроксибензоат, используемые также в качестве консервантов в составе лекарственных препаратов. В результате изучения хроматографического поведения ПГБК и её производных в различных системах растворителей и на хроматографических пластинках с разными типами сорбента найдены следующие оптимальные условия разделения указанной группы веществ: пластинка “DC-Fertingplatten sil G-25 UV-254” фирмы “Macnerey-Nagel+Co”, подвижная фаза: спирт метиловый – вода (35:65) [1].

Наибольшее расхождение в требованиях к качеству наблюдается среди показателей чистоты. Контроль качества по показателям «Прозрачность» и «Цветность» для ППГБ предусмотрен только зарубежными фармакопеями. Показатель «Кислотность» контролируется по количеству щелочи, необходимому для нейтрализации раствора субстанции, при этом точку эквивалентности определяют с помощью индикатора бромкрезолового зе-

лёного (*ВФС, Eur. Ph., Br. Ph.*) или метилового красного (*USP*), в проект ФС включён бромкрезоловый зелёный. Введение показателя кислотности позволило исключить нормирование сульфатов в ППГБ, источником которых является кислота серная, используемая в его производстве. Во всех нормативных документах предусмотрен контроль сульфатной золы (не более 0,1%), и только в *ВФС* – содержание тяжёлых металлов. После экспериментального изучения оба показателя качества были включены в проект ФС, но с использованием тиоацетамидного реактива вместо натрия сульфида для определения тяжёлых металлов.

Нормирование родственных соединений в ППГБ предусмотрено только в *Eur. Ph.* и *Br. Ph.* Определение проводится методом ТСХ одновременно с подтверждением подлинности вещества.

В ППГБ нормируются остаточные органические растворители (*USP*) и потеря в массе при высушивании (*ВФС, USP*), что является очень важными параметрами его качества.

Количественное определение ППГБ проводится титриметрическим методом, но основанным на разных реакциях. В зарубежные фармакопеи включена методика потенциометрического титрования избытка щелочи, используемой для гидролиза исследуемого вещества до ПГБК. В основе методики количественного определения, описанной в *ВФС*, используется реакция бромирования ПГБК также образующейся в результате щелочного гидролиза. Далее определяют избыток брома йодометрическим титрованием. Обе методики были валидированы и установлено, что только первая методика даёт правильные и сопоставимые результаты и имеет линейный характер зависимости между навеской испытуемого вещества и количеством титранта [2]. Вторая методика отягощена систематической ошибкой за счёт адсорбции йода, используемого в качестве титранта, с образующимися после бромирования конгломератами.

В результате проведённых исследований разработан проект ФС «Пропилпарагидроксибензоат», гармонизированный с требованиями зарубежных фармакопей.

#### Библиографический список

1. Титова, А.В. Разделение производных парагидроксибензойной кислоты методом тонкослойной хроматографии / А.В. Титова, М.А. Сумцов, Н.П. Садчикова // *Вестник Воронежского государственного университета*. - 2005. - № 1. - С. 240-246.
2. Сумцов, М.А. Выбор методики количественного определения метилпарагидроксибензоата с использованием процедуры валидации / М.А. Сумцов, А.В. Титова, Н.П. Садчикова // *Вестник Воронежского государственного университета*. 2005. - № 1. - С. 236-240.

УДК 615.322

**Н.В. Сухотерина, А.Ю. Жариков, В.Ф. Турецкова**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### Использование ВЭЖХ для идентификации и количественного определения серотонина в иммобилизованном препарате «ЭкоСорб»

С целью стандартизации ранее разработанного нами иммобилизованного экспериментального препарата «ЭкоСорб» с антиоксидантной и гепатопротективной активностью на основе БАВ облепихи побегов и коры, полученного способом пропитки на гранулированном энтеросорбенте *СУМС-1* [1], была разработана методика идентификации и количественного определения БАВ методом ВЭЖХ. Стандартизацию проводили по основному действующему веществу – серотонину, содержащему в своей структуре индольный цикл и свободный фенольный гидроксил.

Предыдущие наши исследования показали, что возможно использование метода ВЭЖХ для идентификации серотонина в жидких экстракционных препаратах облепихи побегов и коры без его предварительного аналитического разделения [2].

Принимая во внимание то, что определение серотонина в препарате «ЭкоСорб» затруднено в связи с прочным характером взаимодействия с носителем, а также высокой химической, термической и механической устойчивостью сорбента, нами предварительно была проведена десорбция серотонина. Как было выяснено ранее, оптимальным десорбирующим раствором является кислота хлороводородная 0,1 М [1]. Подготовку пробы проводили в плоскодонной конической колбе вместимостью 100 мл с механическим перемешиванием 50 мин<sup>-1</sup> на магнитной мешалке при t=37°C. В колбу помещали 1,0 г препарата «ЭкоСорб», добавляли десорбирующий раствор в объёме 100 мл. Через 75 мин добавляли 0,5 г предварительно прокалённого магния оксида до pH 6,0-7,0, перемешивали 5 мин, затем раствор центрифугировали и фильтровали.

Исследование проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе *Милихром А-02* («ЭкоНова», Новосибирск, Россия) с УФ детектором, колонкой 2×7,5 мм и сорбентом *ProntoSIL-120-5-C18*, размер частиц – 5 мкм, с детекцией пиков при длине волны 276 нм. Полярный характер анализируемого соединения, его хорошая растворимость в водных растворах и ацетонитриле были положены в основу выбора элюентов в качестве подвижной фазы. Оптимальные условия определения серотонина найдены при градиентном хроматографировании со скоростью 100 мкл/мин., при использовании в соотношении 1:1 элюента А – 100% ацетонитрила и элюента Б – фосфатного буферного раствора в концентрации 0,025 М с pH 6,86, температура

та Б – фосфатного буферного раствора в концентрации 0,025 М с рН 6,86, температура колонки 35°C. Обработку хроматограмм проводили в автоматическом режиме.

Идентификацию пиков проводили по времени удерживания и характеру УФ спектра. В качестве стандарта использовали раствор серотонина-креатинина сульфата 0,1% («Roanal», Венгрия). Время удерживания для стандарта креатинин сульфата составило  $2,0 \pm 0,05$  мин, серотонина –  $5,9 \pm 0,05$  мин (рис. 1). Разделение пиков креатинина и серотонина позволяет использовать его как стандарт.

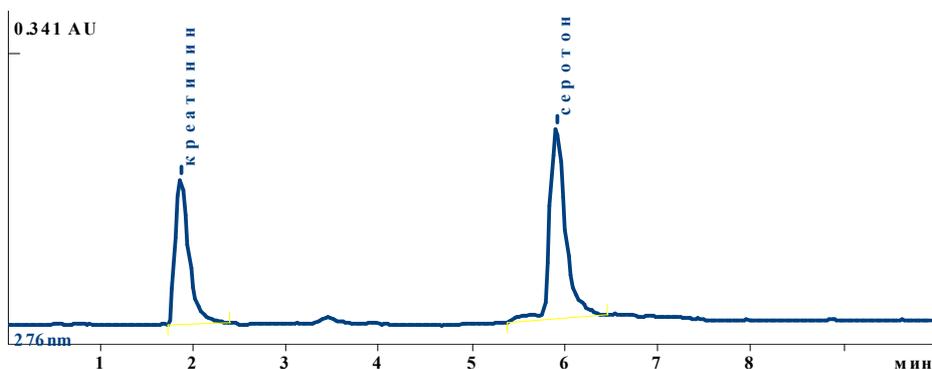


Рисунок 1 – Хроматограмма стандарта серотонина-креатинина сульфата 0,1%

Хроматографирование десорбата препарата «ЭкоСорб» обнаружило наличие пика со временем удерживания  $5,9 \pm 0,05$  мин (рис. 2).

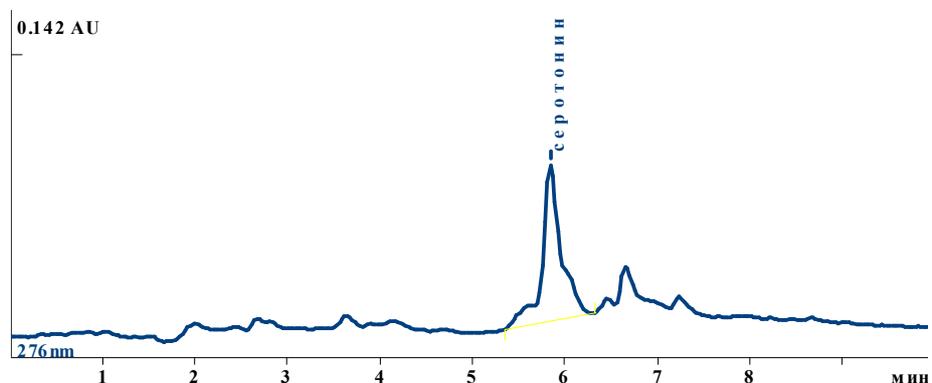


Рисунок 2 – Хроматограмма препарата «ЭкоСорб»

УФ спектры (рис. 3) стандарта серотонина (компонента серотонина-креатинина сульфата) и вещества (компонента десорбата препарата «ЭкоСорб») со временем удерживания 5,9 мин в интервале длин волн от 190 до 360 нм с шагом 5 нм были аналогичны: максимум поглощения при 276 нм, площадка в интервале длин волн 288-300 нм, что соответствует физико-химической характеристике серотонина по данным предыдущих исследований [3].

Разработанная методика позволяет одновременно проводить количественное определение серотонина в препарате «ЭкоСорб», так как при найденных условиях хроматографирования наблюдается четкое разделение пиков. Анализ препарата «ЭкоСорб» выявил, что содержание серотонина составило 0,0012 г на 1,0 г препарата. Относительная погрешность определения не превышала 2%. Полученные результаты тождественны полученным ранее при определении серотонина спектрофотометрическим методом по реакции с п-диметиламино-бензальдегидом.

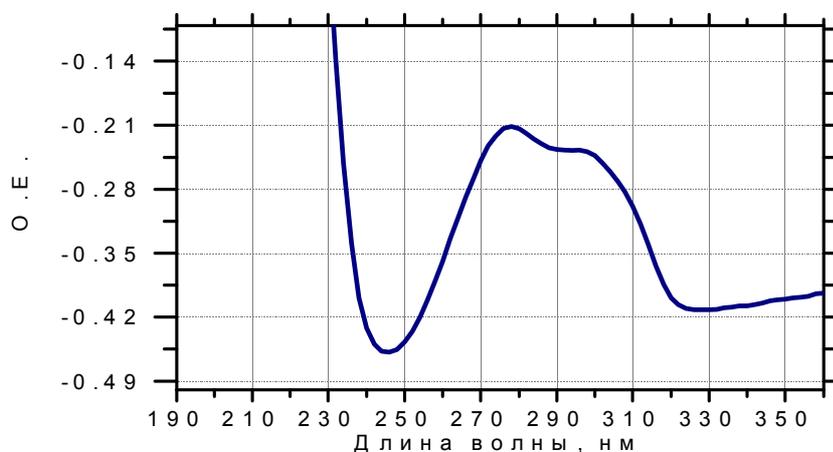


Рисунок 3 – УФ спектр раствора серотонина

Таким образом, разработанная методика проста в исполнении, даёт правильные, воспроизводимые результаты и может быть внесена в нормативный документ на препарат «ЭкоСорб».

#### Библиографический список

1. Сухотерина, Н.В. Изучение процессов сорбции и десорбции БАВ побегов и коры облепихи крушиновидной на энтеросорбенте СУМС-1 / Н.В. Сухотерина // Молодые ученые – медицине: Материалы науч. конф. – Самара, 2003. – С. 280-281.
2. Сухотерина, Н.В. Качественный анализ серотонина в жидких экстракционных препаратах из побегов и коры облепихи методом ВЭЖХ / Н.В. Сухотерина, В.Ф. Турецкова, Л.Е. Кудрикова // Лекарственные растения в фармакологии и фармации: Тез. докл. науч. конф., посвящ. 50-летию Алтайского гос. мед. ун-та. – Барнаул: АГМУ, 2004. – С. 237-238.
3. Турецкова, В.Ф. Изучение компонентов 40% этанольного извлечения из коры и побегов облепихи методом ВЭЖХ / В.Ф. Турецкова, Ю.А. Кошелев // Лекарственные растения в фармакологии и фармации: Тез. докл. науч. конф., посвящ. 50-летию Алтайского гос. мед. ун-та. – Барнаул: АГМУ, 2004. – С. 261-265.

УДК 615.242.014.47.074:543.062

А.А. Талдыкина, Е.Н. Вергейчик

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка методики анализа пятикомпонентной лекарственной формы противоязвенного действия

Анализ многокомпонентных лекарственных форм продолжает оставаться актуальным, несмотря на многочисленные публикации по этому вопросу. Это связано с введением в медицинскую практику новых препаратов, принадлежащих к новым классам природных и синтетических соединений, а также новых комбинаций лекарственных веществ. Одним из таких препаратов является новая противоязвенная лекарственная композиция, содержащая ранитидина гидрохлорид, метронидазол, метилметионинсульфония хлорид (витамин U), облепиховое масло и магния оксид. Облепиховое масло вводилось в смесь в виде соединения-включения (СВ) с  $\beta$ -циклодекстрином в соотношении 1:5.

Сложность состава данного лекарственного препарата вызывает определённые затруднения при его анализе. Лекарственная форма содержит вещества с различной структурой и физико-химическими свойствами. С целью разработки методик анализа отдельных ингредиентов нами изучены возможности использования химических и физико-химических методов для стандартизации лекарственного препарата. Предварительно проводили выбор оптимальных концентраций и объёмов водных и спиртовых извлечений из лекарственного препарата, дающих достоверно положительный результат проводимых реакций.

Идентификацию и количественное определение облепихового масла в лекарственном препарате проводили по сумме каротиноидов в пересчёте на  $\beta$ -каротин с использованием спектрофотометрического метода. Спектр поглощения спиртового извлечения из лекарственной формы измеряли с помощью спектрофотометра СФ-2000 при длинах волн от 400 до 600 нм. Полученный спектр совпадал с описанием спектра по ФС 42-3192-95.

Количественное определение содержания суммы каротиноидов в пересчёте на  $\beta$ -каротин проводили по следующей методике. Около 0,1 г (точная навеска) лекарственной формы вносили в химический стакан вместимостью 100 мл, добавляли 30 мл спирта этилового 95%, перемешивали до образования однородной суспензии, помещали на водяную баню, нагретую до 50°C, и выдерживали при этой температуре 15-20 минут. Смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Остаток в стакане и на фильтре промывали подогретым до 50°C спиртом этиловым 95%. Фильтрат охлаждали до 20°C и доводили до метки спиртом этиловым 95%. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 95%. Расчёт содержания суммы каротиноидов в пересчёте на  $\beta$ -каротин проводили по формуле:

$$X = \frac{A \times 1000 \times 100 \times 50}{2500 \times a \times 100} = \frac{A \times 20}{a}$$

где  $A$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $a$  – масса навески, г; 2500 – удельный показатель поглощения каротина в спирте при длине волны 450 нм.

Результаты количественного определения суммы каротиноидов в пересчёте на  $\beta$ -каротин представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты количественного определения суммы каротиноидов в лекарственной форме**

Масса навески, г	Оптическая плотность	Найдено каротиноидов, мг%	Метрологические характеристики
0,1570	0,159	20,25	– $x = 21,98$ $S_x = 1,18$ $\varepsilon = \pm 5,38\%$
0,1385	0,146	21,08	
0,1545	0,165	21,36	
0,1563	0,171	21,90	
0,1527	0,163	21,34	
0,1495	0,149	19,93	

По полученным данным можно сделать вывод, что методика даёт хорошо воспроизводимые результаты и может быть использована для количественного определения суммы каротиноидов в данной лекарственной форме.

Определение метилметионинасульфония хлорида (витамина U) проводили фотометрическим методом по реакции с нингидрином. Эта реакция применяется в количественном анализе аминокислот и других азотсодержащих соединений [1,2]. Для идентификации метилметионинасульфония хлорида 0,02 г лекарственной формы встряхивали с 5 мл воды в пробирке, смеси давали отстояться в течение 10 минут. Из верхней части раствора осторожно сливали 1-2 мл прозрачного раствора, прибавляли 1 мл 0,25% раствора карбоната натрия и 1 мл 1% спиртового раствора нингидрина. При нагревании в течение 10 минут на водяной бане появлялось синефиолетовое окрашивание.

Для количественного определения метилметионинасульфония хлорида фотометрическим методом по реакции с нингидрином около 0,1 г (точную навеску) лекарственной формы помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл воды и нагревали в течение 10 минут на водяной бане при температуре 45-50°C. Смесь охлаждали до 20°C и доводили водой до метки. Содержимое колбы фильтровали. Первые 20 мл фильтрата отбрасывали. Затем 15 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 1 мл 0,25% раствора натрия карбоната и 2 мл 1% спиртового раствора нингидрина и нагревали в течение 10 минут на кипящей водяной бане. После охлаждения раствор доводили водой до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряли с помощью спектрофотометра при длине волны 570 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды.

Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора, полученного следующим образом.

В мерную колбу на 50 мл вносили 1 мл 0,1% раствора витамина U, 1 мл 0,25% раствора натрия карбоната и 2 мл 1% спиртового раствора нингидрина и нагревали в течение 10 минут на кипящей водяной бане, после охлаждения раствор доводили водой до метки и фотометрировали на спектрофотометре при длине волны 570 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды.

Содержание витамина U в лекарственной форме рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_x \times 0,002 \times 50 \times 100 \times 0,5}{A_{cm} \times 100 \times 15 \times \phi} = \frac{A_x \times 0,1 \times 0,5}{A_{cm} \times 15 \times a}$$

где  $A_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_{cm}$  – оптическая плотность стандартного раствора;  $A$  – масса навески, г.

Результаты определения содержания метилметионинасульфония хлорида (витамина U) в лекарственной форме представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Результаты определения витамина U в лекарственной форме

Масса навески, г	Оптическая плотность	Найдено витамина U, г	Метрологические характеристики
0,0955	0,294	0,0511	$\bar{x} = 0,0512$ $S_x = 1,05 \times 10^{-4}$ $\varepsilon = \pm 0,2\%$
0,1050	0,323	0,0513	
0,1020	0,314	0,0513	
0,1025	0,315	0,0512	
0,0981	0,302	0,0511	
0,1110	0,342	0,0511	

По полученным данным можно сделать вывод, что методика позволяет проводить количественный анализ витамина U в лекарственной форме.

Сопутствующие компоненты не мешают определению магния оксида, так как его предварительно отделяли растворением в кислоте хлороводородной. Для идентификации магния оксида в лекарственной форме к навеске смеси массой около 0,05 г добавляли 0,5 мл разведённой кислоты хлороводородной, 2 мл воды, взбалтывали и давали отстояться 10 минут. К 1 мл полученного раствора прибавляли 1 мл раствора аммония хлорида, 0,5 мл раствора натрия фосфата и 1 мл раствора аммиака, в результате образуется белый мелкокристаллический осадок.

Для количественного определения магния оксида мы использовали комплексометрическое титрование [3]. Около 0,1 г (точная навеска) лекарственной формы помещали в колбу вместимостью 100 мл, добавляли 3 мл 1 М кислоты хлороводородной, 15 мл воды и нагревали в течение 15 минут. После охлаждения полученный раствор фильтровали. Осадок на фильтре промывали 15 мл воды. К полученному фильтрату добавляли 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хрома тёмного специального и титровали 0,05 М раствором трилона Б при энергичном перемешивании до перехода красно-фиолетового окрашивания в синее.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,002016 г магния оксида.

Содержание магния оксида в лекарственной форме рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \times K \times T \times 0,5}{a}$$

где  $T$  – титр 0,05 М раствора трилона Б, г/мл;  $K$  – поправочный коэффициент;  $V$  – практический объём титранта, мл;  $a$  – масса навески, г.

Результаты определения содержания магния оксида в лекарственной форме представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты количественного определения магния оксида в лекарственной форме

Масса навески, г	Объём титранта, мл	Найдено		Метрологические характеристики
		г	%	
0,1160	5,70	0,04953	99,06	$\bar{x} = 100,03$ $S_x = 0,29$ $\varepsilon = \pm 0,3\%$
0,0998	4,95	0,04999	99,98	
0,1020	5,10	0,05040	100,8	
0,1038	5,12	0,04972	99,44	
0,1110	5,50	0,04995	99,90	
0,0968	4,85	0,05050	101,00	

Полученные данные свидетельствуют о том, что данная методика может быть использована для количественного определения магния оксида в лекарственной форме.

Для разработки методик количественного определения метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме использовали спектрофотометрический метод.

Приведённые графики показывают, что в нейтральной и щелочной среде спектры поглощения ранитидина и метронидазола сильно налагаются друг на друга. Это сильно затрудняет анализ обоих компонентов. В кислой среде наблюдается различие в спектрах поглощения метронидазола и ранитидина. Это позволяет проводить их количественное определение. Для расчёта использовали модифицированный метод Фирордта, разработанный Георгиевским В.П. и Гризодубом А.И. [4,5]. Предварительно были рассчитаны информационные коэффициенты ( $a$ ) для каждого ингредиента, а затем расчётные аналитические коэффициенты ( $b$ ).

Методика количественного определения метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме сводилась к следующему: около 0,1 г (точная навеска) лекарственной формы помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, добавляли 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, тщательно перемешивали до образования однородной суспензии и фильтровали. 6,25 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и доводили объём раствора водой до метки. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 280 и 315 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора при тех же длинах волн. В качестве стандарта служил модельный образец лекарственной формы с номинальным содержанием всех ингредиентов. Стандартный раствор готовили аналогично исследуемому образцу.

Расчёт содержания метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме проводили по формуле:

$$C_{\text{метр.}} = \left( \frac{A_{280}}{A_{280}^{cm}} \times b_1 - \frac{A_{315}}{A_{315}^{cm}} \times b_2 \right) \times C_{cm}$$

$$C_{\text{ран}} = \left( \frac{A_{315}}{A_{315}^{cm}} \times b_3 - \frac{A_{280}}{A_{280}^{cm}} \times b_4 \right) \times C_{cm}$$

где  $A$  – значения оптической плотности растворов при соответствующих длинах волн;  $C_{cm}$  – содержание метронидазола и ранитидина в стандартных смесях.

Результаты определения содержания метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме представлены в табл. 4.

**Таблица 4 – Результаты определения метронидазола и ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме**

Масса навески, г	Оптическая плотность		Найдено		Метрологические характеристики
	280 нм	315 нм	Метронидазол, г	Ранитидина гидрохлорид, г	
0,0957	0,295	0,210	0,0473	0,0564	$x_{\text{метр}} = 0,0495$ $\varepsilon = \pm 3,7\%$ $x_{\text{ран}} = 0,0521$ $\varepsilon = \pm 4,45\%$
0,1025	0,303	0,207	0,0503	0,0510	
0,1021	0,315	0,212	0,0505	0,0518	
0,1011	0,310	0,208	0,0505	0,0516	
0,1051	0,320	0,220	0,0479	0,0506	
0,1029	0,315	0,212	0,0505	0,0517	

Погрешность методики составляет не более 5,0%. Это позволяет использовать её при анализе лекарственной формы.

Таким образом, разработаны методики, которые могут быть использованы для стандартизации новой лекарственной формы при разработке нормативной документации. Данные методики отличаются простотой выполнения анализа, высокой точностью определения и не требуют дорогостоящих реактивов.

#### **Библиографический список**

1. Бирюк, И.А. Спектрофотометрическое определение тиамина и его производных по реакции с нингидрином / И.А. Бирюк, В.В. Петренко // Фармация. - 1996 - Т. 45, № 4 - С. 37-40.
2. Стандартизация лекарственных форм фенибута / Т.Н. Ярыгина, Л.А. Чекрышкина, Г.Г. Перевозчикова, В.А. Дубовик // Фармация. - 2004. - Т. 53, № 5. - С. 14-15.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - С. 186.
4. Гризодуб, А.И. Спектрофотометрический анализ в контроле качества многокомпонентных лекарственных средств / Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. // Лекарственные средства. Экономика, технология и перспективы получения: Обзорн. информ. - М.: ВНИИСЭНТИ, 1988. - Вып. С. 9-52.
5. Купянская, В.Н. Получение и исследование соединения включения облепихового масла // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (57; 2002; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 2002 - С. 98-99.

УДК 615.012/.014.47.07

А.В. Тутова

Институт государственного контроля качества лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», г. Москва

### Проблема регулирования безопасности вспомогательных веществ, используемых для изготовления лекарственных препаратов

Целью данного исследования являлось изучение проблемы регулирования процесса безопасности применения вспомогательных веществ (ВВ) в составе лекарственных препаратов (ЛП).

Безопасность применения ВВ в составе ЛП является сегодня наиболее актуальной проблемой фармацевтической науки. Можно указать две причины её актуализации: 1) многочисленные случаи отравления ЛП, изготовленными из некачественных ВВ; 2) внедрение правил GMP, одним из требований которых является использование для изготовления ЛП только качественных исходных компонентов.

В настоящее время в международной практике выделены три основных направления, по которым проводится регулирование применения ВВ в составе ЛП: 1) качество ВВ; 2) токсикологическое исследование ВВ; 3) функциональное применение ВВ.

Качество ВВ является основополагающим требованием его безопасности. За рубежом предложена и сегодня реализуется программа по созданию новой градации веществ – «*Субстанции для фармацевтического применения*», т.е. контроль качества исходных компонентов, в том числе и ВВ, должен осуществляться по фармакопейным статьям. Исключение составляют красители, ароматизаторы и подсластители, качество которых может соответствовать градации качества «*Пищевые добавки*», поскольку все они используются в составе пероральных лекарственных форм. Необходимость создания фармацевтической градации качества субстанции закреплена во всех ведущих зарубежных фармакопеях, а также в ряде международных документов.

В настоящее время в России также проводится работа по созданию субстанций для фармацевтического применения: замена ГОСТ и ТУ на фармакопейные статьи, гармонизированные с требованиями зарубежных фармакопей. Одновременно исследуется вопрос разграничения требований, изложенных в фармакопейных статьях и документах производителей субстанций и ЛП, регулирующих их качество.

Отличительной особенностью качества ВВ является то, что оно должно определяться не только с позиции безопасности самого ВВ, но и с позиции качества ЛП, в состав которого данное вещество входит. Это позволит исключить перекрестное загрязнение ЛП и обеспечит его эффективность на протяжении всего срока годности.

Следует отметить, что наблюдается смещение акцента ответственности за качество ВВ в сторону его производителя. В настоящее время разработаны документы, регулирующие производство ВВ (WHO, IPEC) и их дистрибуцию (IPEC), которые могли бы послужить основой для разработки национальных документов.

Вторым направлением решения проблемы регулирования ВВ является их токсикологическое исследование. Сегодня наиболее изученными в отношении безопасности применения человеком являются те ВВ, которые используются в пищевой промышленности в качестве пищевых добавок и только в том случае, если они применяются для изготовления пероральных лекарственных форм. Для токсикологических исследований ВВ в США были разработаны соответствующие руководства, а в странах ЕС для этой цели руководствуются требованиями экспертного досье.

Решение данной проблемы потребовало введения понятия «*нового ВВ*» и разработки программы его токсикологического исследования. Однако в разных странах и объединениях производителей ЛП имеется различие в критериях, по которым ВВ может быть отнесено к новому веществу. В документах FDA и ЕС новыми ВВ называют те вещества, которые используются первый раз для приготовления ЛП или ранее имели другой путь введения в составе лекарственной формы. В обоих случаях изучение ВВ проводится по программе изучения новой фармацевтической субстанции. В документах IPEC предложены 5 критериев определения степени новизны ВВ, в которых дополнительно учитывается применение их в составе ветеринарных препаратов и в качестве пищевых добавок.

Однако до сих пор наиболее простым способом определения новизны ВВ является наличие или отсутствие данного вещества в фармакопее.

Для стран, у которых отсутствует национальная фармакопея или условия её регулярного пересмотра, ВОЗ в 1998 г. рекомендовал разработать национальную номенклатуру ВВ (ННВВ). Необходимость решения данной проблемы связана не только со снятием технических барьеров, препятствующих развитию фармацевтической торговли между странами, но и с проблемами безопасности. Многочисленными исследованиями доказано, что эффективность и токсичность веществ связана с этническими особенностями народов, проживающих в той или иной стране, с их генным полиморфизмом. Национальная номенклатура должна учитывать эти особенности.

В ННВВ предложено включить:

- только те ВВ, безопасность которых достаточно изучена и подтверждена отечественной и зарубежной практикой;

- фармакопейные статьи или другие национальные нормативные документы, по которым можно осуществлять контроль качества ВВ до разработки и введения в действие отечественных фармакопейных статей;
- нормы, ограничивающие применение ВВ в составе ЛП, например, допустимое суточное потребление (ДСП). Указанная норма позволяет дифференцировать ВВ от лекарственного вещества в составе ЛП, и это особенно важно для веществ двойного назначения, которые в одних препаратах являются лекарственными веществами, в других – ВВ (кислота аскорбиновая, натрия тиосульфат, рибофлавин и др.);
- информацию о ВВ, которую необходимо указывать на упаковке ЛП и в инструкции по его применению;
- объём информации о ВВ, который необходимо предоставить при регистрации лекарственного средства.

Разработанная таким образом ННВВ не учитывает этнические особенности народов, проживающих на территории Российской Федерации, но может служить основой для дальнейших исследований в данном направлении.

Необоснованное применение ВВ в составе ЛП часто является одной из причин возникновения побочных реакций у пациентов, принимающих данное лекарственное средство. Особенно это касается красителей, ароматизаторов и подсластителей, которые часто включаются в состав ЛП с целью придания им привлекательности для потребителя. По этой причине третьим направлением регулирования безопасности ВВ является функциональная обоснованность их применения в составе ЛП, что зафиксировано в международных документах. Проблема реализации данного решения состоит в том, что в настоящее время отсутствует общепринятая терминология для обозначения технологических функций ВВ.

В связи с этим была проведена работа по сбору и систематизации терминов для обозначения технологических функций ВВ. Решение этой проблемы позволит сделать использование ННВВ более удобной для специалистов всех уровней.

УДК 615.07:543.544.943.3

**В.В. Тыжигирова, Ю.А. Курсинова**

**Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск**

### **Разработка методик анализа некоторых лекарственных веществ группы фенилалкиламинов и их комбинированных препаратов методом ТСХ**

Эфедрин и его аналоги могут служить объектами для изготовления в кустарных условиях средств, вызывающих эфедроновую наркоманию. Поэтому эфедрин, фенилалкиламин и псевдоэфедрин относятся к прекурсорам и включены в соответствующий *Перечень*, утверждённый *Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.98 № 681*.

В связи с увеличением незаконного производства и оборота наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ ограничивается применение в медицинской практике лекарственных веществ эфедрина и его аналогов. По возможности, в комбинированных сочетаниях заменяют эфедрина гидрохлорид и его аналоги на более безопасный фенилэфрина гидрохлорид (мезатон).

Литературные данные свидетельствуют о случаях фальсификации лекарственных средств, содержащих эфедрина гидрохлорид [1].

Для выявления злоупотреблений, связанных с наркоманией и фальсификацией, требуются аналитические методы, позволяющие быстро и с минимальными затратами идентифицировать активные вещества в лекарственных средствах. В полной мере таким требованиям удовлетворяет метод ТСХ [1,4]. В литературе описана унифицированная методика идентификации лекарственных веществ группы фенилалкиламинов с использованием метода ЯМР-спектроскопии [2]. Однако метод является дорогостоящим и сложным, поэтому не все аналитические лаборатории имеют на оснащении ЯМР-спектрометр.

Цель нашего исследования заключалась в разработке унифицированной методики идентификации эфедрина гидрохлорида, фенилпропаноламина гидрохлорида, мезатона в субстанциях и некоторых комбинированных препаратах методом ТСХ.

Хроматографический анализ проводили на готовых пластинах «*Силуфол*» и «*Сорбфил*». В качестве главных компонентов подвижных фаз использовали хлороформ, эфир, ацетон, этилацетат. Такие растворители отличаются донорно-акцепторными свойствами и способны образовывать ассоциаты с хроматографируемыми веществами посредством водородной связи. Молекулярные ассоциаты, образующиеся в результате специфического взаимодействия вещества с растворителем, слабее удерживаются на поверхности адсорбента по сравнению с индивидуальными веществами. Это позволяет разделить соединения, близкие по адсорбционной способ-

ности, но отличающиеся донорно-акцепторными свойствами [3]. Подобными свойствами обладают вещества группы фенилалкиламинов.

Полярность систем растворителей регулировали добавлением незначительного количества спирта этилового. Учитывая дифференцирующее влияние основных добавок на хроматографическое поведение веществ с основной и кислотной функцией, в состав подвижных фаз вводили также малые количества аммиака раствора концентрированного. В качестве обнаруживающего реактива использовали раствор нингидрина.

Эффективность хроматографических систем оценивали посредством расчёта коэффициента разделения (R), значение которого должно быть больше 1.

Изучение хроматографического поведения веществ показало, что в системах растворителей, содержащих в качестве основного компонента хлороформ, эфир, этилацетат, спирты этиловый и изопропиловый, фенилалкиламины проявляют близкие хроматографические свойства. Мезатон адсорбируется сильнее, чем эфедрин и фенилпропаноламин. Последний является наиболее подвижным. Такое поведение изучаемых веществ хорошо согласуется с их химическим строением.

Однако в системах растворителей с ацетоном этот порядок нарушается, мезатон и эфедрин меняются местами. Увеличение подвижности мезатона объясняется специфическим взаимодействием его с растворителем. Мезатон за счёт активного атома водорода фенольного гидроксила образует молекулярный ассоциат посредством водородной связи. Такой ассоциат вследствие снижения энергии адсорбции обладает большей подвижностью, чем индивидуальное соединение. Образование водородной связи между молекулами мезатона и ацетона доказано нами УФ спектрофотометрическим методом [5].

Включение ацетона в подвижные фазы позволило резко повысить селективность разделения фенилалкиламинов. Если системы растворителей с хлороформом, эфиром и этилацетатом характеризуются невысоким коэффициентом разделения соседних зон ( $R \leq 1$ ), то ацетонсодержащие системы увеличивают коэффициент разделения до 2 и более единиц. Результаты хроматографирования представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Оптимальные условия разделения и идентификации эфедрина гидрохлорида, фенилпропаноламина гидрохлорида и мезатона

Лекарственные вещества	Хроматографические пластины				Системы растворителей
	Силуфол		Сорбфил		
	$R_{fcp} \pm \Delta x$	R	$R_{fcp} \pm \Delta x$	R	
1. Эфедрина гидрохлорид Мезатон Фенилпропаноламина гидрохлорид	0,40±0,04 0,66 ±0,03 0,81±0,02	 4,2 2,4	0,50±0,04 0,68±0,04 0,76±0,03	 3,7 1,7	ацетон – аммиака раствор 25% (9:1)
2. Эфедрина гидрохлорид Мезатон Фенилпропаноламина гидрохлорид	0,26±0,03 0,36±0,04 0,72±0,02	 1,4 3,7	0,42±0,03 0,52±0,03 0,74±0,03	 1,3 2,4	хлороформ – ацетон – спирт этиловый 95% – аммиака раствор 25% (5:7:2:1)
3. Мезатон Эфедрина гидрохлорид Фенилпропаноламина гидрохлорид	0,25±0,01 0,36±0,02 0,49±0,02	 1,3 1,4	0,38±0,02 0,47±0,02 0,54±0,01	 1,1 1,0	спирт этиловый 95% – аммиака раствор 25% (9:1)
4. Мезатон Эфедрина гидрохлорид Фенилпропаноламина гидрохлорид	0,14±0,01 0,26±0,03 0,35±0,03	 1,8 1,4	0,29±0,01 0,39±0,01 0,47±0,02	 1,3 1,2	спирт изопропиловый – аммиака раствор 25% (9:1)

Как следует из табл. 1, наиболее эффективной является система растворителей ацетон – аммиака раствор концентрированный (9:1). Оптимальными являются также системы, содержащие в качестве основного компонента спирты этиловый и изопропиловый. В таких системах коэффициент разделения ниже, однако зоны адсорбции веществ более чёткие и компактные.

Аналогичный подход к выбору селективных разделительных систем, основанный на молекулярной теории адсорбции [3], позволил подобрать оптимальные условия разделения и идентификации некоторых комбинированных препаратов фенилалкиламинов. Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, разработана унифицированная методика идентификации эфедрина гидрохлорида, фенилпропаноламина гидрохлорида и мезатона методом ТСХ, позволяющая быстро проводить внутригрупповую дифференциацию близких по структуре фенилалкиламинов. Обнаружена особенность хроматографического поведения мезатона в ацетонсодержащих системах растворителей, что может служить дополнительной аналитической характеристикой лекарственного вещества.

**Таблица 2 – Оптимальные условия разделения и идентификации комбинированных препаратов\***

Состав лекарственного препарата	Сорбфил		Обнаруживающие реактивы		Системы растворителей
	R <sub>f</sub>	R	0,2% р-р нингидрина	пары йода	
1. «Эффект», капсулы Фенилпропаноламина гидрохлорид 0,05 Хлорфенирамина малеат 0,008	0,28 0,66	6,4	+ —	+ +	хлороформ – спирт этиловый 95% – аммиака раствор 25% (9:1:0,5)
2. «Эфатин», аэрозоль Атропина сульфат 0,02 Эфедрина гидрохлорид 0,05 Новокаин 0,04 Спирт этиловый 95% 10,0	0,46 0,59 0,88	1,2 3,4	— + +	+ — —	эфир – спирт этиловый 95% – аммиака раствор 25% (14:2:1)
3. Теофиллин 0,05 Эфедрина гидрохлорид 0,01 Димедрол 0,01 Сахар 0,1	0,24 0,53 0,88	3,9 5,4	— + +	+ — +	ацетон – аммиака раствор 25% (9:1)

\*Примечание: Значения R<sub>f</sub> – средние из 5-ти определений.

Разработаны методики идентификации 3-х комбинированных препаратов фенилалкиламинов, отличающиеся экспрессностью и простотой выполнения.

#### Библиографический список

1. Али, С.Л. Фальсифицированные лекарственные средства и аналитические методы их обнаружения. Европейские перспективы / С.Л. Али // Химико-фармацевтический журнал. - 2000. - № 1. - С. 32-33.
2. Карташов, В.С. Спектроскопия ЯМР<sup>1</sup>H в анализе лекарственных средств. Идентификация фенилалкиламинов с использованием персонального компьютера / В.С. Карташов, А.П. Арзамасцев, С.В. Шоринев // Фармация. -1993. - № 5. - С. 27-29.
3. Киселев, А.В. Межмолекулярные взаимодействия в адсорбции и хроматографии / А.В. Киселев. - М.: Высшая школа, 1986. - С. 360.
4. Мешковский, А.П. Реализация плана действия по борьбе с фальсифицированными медикаментами / А.П. Мешковский // Фарматека. - 2002. - № 11. - С. 75-79.
5. Свердлова, О.В. Электронные спектры в органической химии / О.В. Свердлова. - Л.: Химия, 1973. - С. 75-80.

УДК 543.3:663.6

**Е.В. Успенская, А.В. Сыроешкин**

Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

Государственный океанографический институт, г. Москва

### Применение лазерного малоуглового измерителя дисперсности для контроля качества питьевых бутылированных вод

Рост объема продаж питьевой бутылированной воды, наблюдаемый в последние годы, связан с ухудшением качества городской воды и невозможностью её употребления без предварительного удаления примесей. Расширение ассортимента лечебных и столовых минеральных вод (в том числе предназначенных для приготовления детского питания), особенности технологий водоподготовки, условия хранения бутылированных вод – факторы, стимулирующие эколого-гигиенические и научные исследования в области, касающейся качества воды. Исследовались слабо (<1 г/л) минерализованные негазированные бутылированные воды отечественного и импортного производства как природного происхождения, так и искусственно приготовленные. Работа заключалась в получении и накоплении размерных спектров образцов исследуемых минеральных питьевых столовых вод с целью составления их идентификационной библиотeki, что позволит осуществлять с помощью лазерного дифракционного измерителя частиц экспресс определение подлинности вод.

Световая дифракция от частиц дисперсной фазы лежит в основе метода, предложенного не так давно, для стандартизации и контроля качества столовых минеральных вод, лекарственных средств и жидкофазной продукции пищевой промышленности [1]. Прибором для замера дифракции лазерного света ( $\lambda=633$  нм) от частиц дисперсной фазы служит лазерный дифракционный измеритель частиц "Malvern", представляющий собой серию измерительных систем для анализа распределения частиц по размерам в диапазоне от 1 до 1800 мкм. В зависимости от поставленных задач прибор может производить замеры распределения размеров частиц по объёму (весу) в разных дисперсных системах (суспензии, эмульсии).

Визуализация размерных спектров воды стала возможна благодаря результатам последних исследований структуры воды, согласно которым в воде существуют образования – гигантские гетерофазные кластеры (ГГК) или супранадмолекулярные (СНМ) комплексы воды размерами от 10 до 100 мкм [2].

Известно, что состав воды представлен не только молекулами H<sub>2</sub>O, но и ионами H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, молекулами и ионами D<sub>2</sub>O (тяжёлой) и HDO (полутяжёлой) воды. Было показано, что малоугловое рассеяние света водным образом определяется присутствием гигантских гетерофазных кластеров воды, концентрация которых зависит от концентрации дейтерия, ранее рассматриваемого в качестве фоновой примеси. Таким образом, можно говорить о пространственной гетерогенности структуры воды. Применение оптического метода анализа предполагает использование фона. В качестве такового был применён н-гексан (содержание влаги не более 0,005%), прозрачный для лазерной установки с точки зрения своей структуры. Для исключения возможного механического загрязнения фоновая жидкость подвергалась фильтрации через нестерильную насадку “Миллекс” с диаметром пор 0,22 мкм. Образцы вод на анализ отбирались из свежевскрытых пластиковых или стеклянных упаковок. Объектами исследования, в частности, выступали воды:

**Архыз** ЗАО «Висма» (Россия, г. Черкесск), минерализация общая, мг/л 50-300. Ca<sup>2+</sup>, мг/л <80; Mg<sup>2+</sup>, мг/л <25; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 50-200; Г, мг/л 0,15.

**Izvir** Раденска д., 9502 Раденцы, Словения, минерализация общая, мг/л 550. Ca<sup>2+</sup>, мг/л 87; Mg<sup>2+</sup>, мг/л 30; K<sup>+</sup>, мг/л 1,3; Na<sup>+</sup>, мг/л 8,9; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 410; Cl<sup>-</sup>, мг/л 4,8; NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л <0,9.

**Aqua Panna** Sanpellegrino S. p. A., Milan, Italy, минерализация общая, мг/л 140. Ca<sup>2+</sup>, мг/л 36,2; Mg<sup>2+</sup>, мг/л 6,9; K<sup>+</sup>, мг/л 0,9; Na<sup>+</sup>, мг/л 6,5; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 100; Cl<sup>-</sup>, мг/л 7,1; SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, мг/л 21,4; NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 5,7; SiO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, мг/л 8,2.

**Bon Aqua** The Coca-Cola Company, ООО «Кока-Кола» Эйчбиси, минерализация общая, мг/л <250. Ca<sup>2+</sup>, мг/л 20-30; Mg<sup>2+</sup>, мг/л 5-25; K<sup>+</sup> + Na<sup>+</sup>, мг/л <30; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 35; Cl<sup>-</sup>, мг/л 150; SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, мг/л 15.

**Aqua Minerale** ООО «Пепси Интернешенел Боттлерс» (г. Самара), минерализация общая, мг/л <250. Ca<sup>2+</sup>, мг/л <30; Mg<sup>2+</sup>, мг/л <20; K<sup>+</sup>, мг/л <20; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л <200; Cl<sup>-</sup>, мг/л <150; SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, мг/л <250.

**Святой Источник** ЗАО «Серебряный источник» (Россия, г. Кострома) минерализация общая, мг/л 300-600. Ca<sup>2+</sup>, мг/л 30-100; Mg<sup>2+</sup>, мг/л <50; K<sup>+</sup> + Na<sup>+</sup>, мг/л <50; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 150-300; Cl<sup>-</sup>, мг/л <140; SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, мг/л <50.

**Nash's** «Нэш Минерал Вотэрс» Ирландия, минерализация общая, мг/л <350. Ca<sup>2+</sup>, мг/л 101; Mg<sup>2+</sup>, мг/л 25; K<sup>+</sup>, мг/л 2,3; Na<sup>+</sup>, мг/л 22; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 436; Cl<sup>-</sup>, мг/л 32; NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л <2,8.

**Evian** S.A. des Eaux minerales d'Evian, 74503 Evian-les-Bains (Франция) минерализация общая, мг/л 309. Ca<sup>2+</sup>, мг/л 78; Mg<sup>2+</sup>, мг/л 24; K<sup>+</sup>, мг/л 1; Na<sup>+</sup>, мг/л 5; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 357; Cl<sup>-</sup>, мг/л 4,5; SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, мг/л 10; NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мг/л 3,8; SiO<sub>3</sub>, мг/л 13,5.

Техника исследования образцов методом лазерного малоуглового измерителя дисперсности аналогична работе на спектрофотометре. В чистую и сухую кювету, изготовленную из кварцевого стекла объёмом V=3,0 мл, вносили аликвоту фоновой жидкости и делали её запись. Сканирование образцов минеральных питьевых столовых вод проводили в той же ячейке после извлечения и полного испарения остатков гексана. Каждая смена образца воды сопровождалась многократным промывом кюветы водой очищенной. Измерив дифракцию света от гигантских гетерофазных кластеров воды в исследуемых водах, методом наименьших квадратов определяется то статистическое распределение частиц, которое наилучшим образом соответствует полученной дифракционной картине (рис. 1).

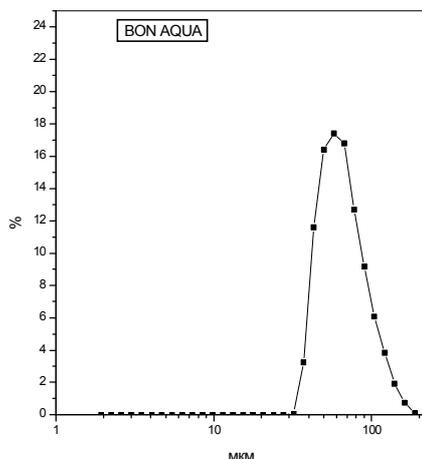


Рисунок 1 – Размерный спектр ГГК воды в образце минеральной питьевой столовой воды Bon Aqua

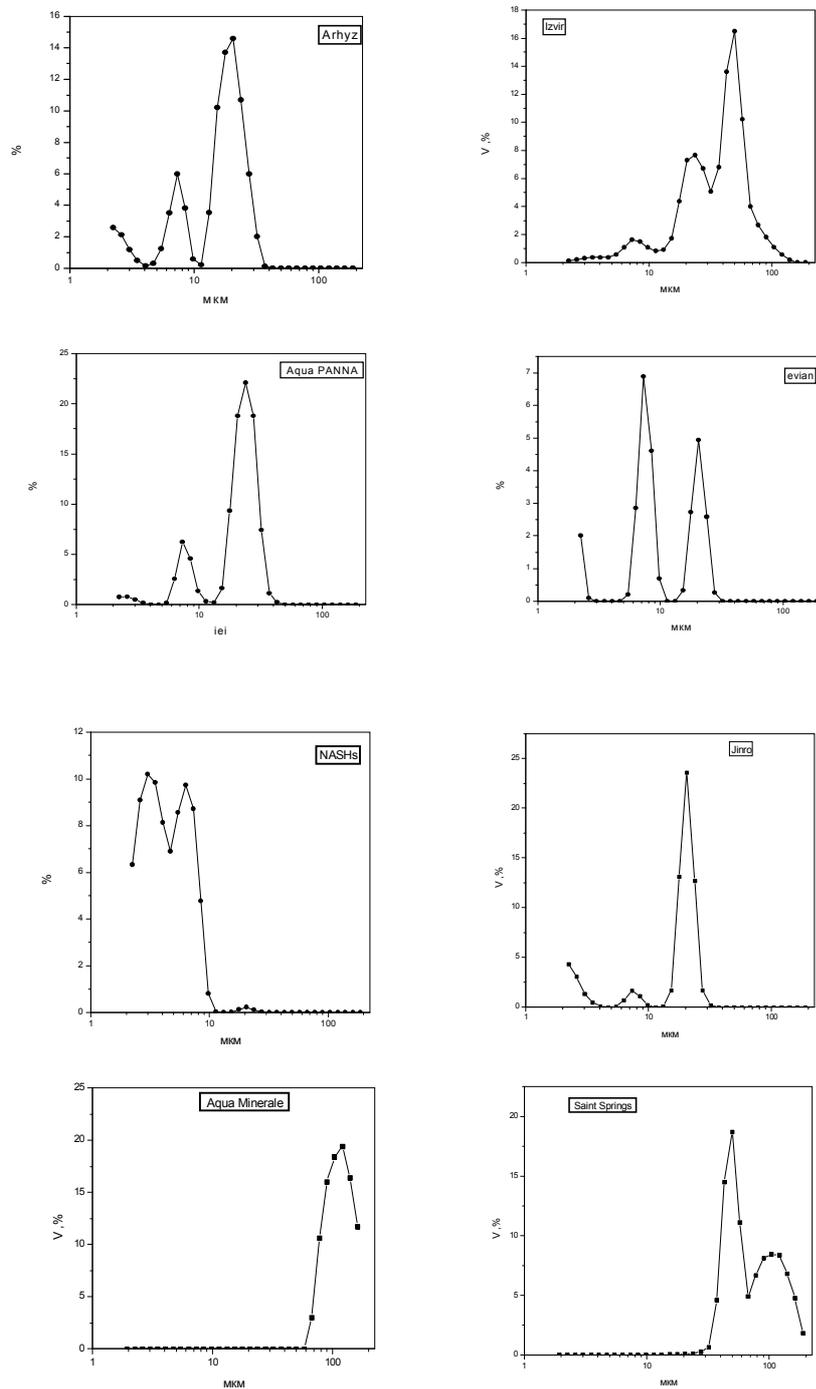


Рисунок 2 – Размерные спектры ГГК воды в образцах минеральных питьевых столовых вод

Полученный график (рис. 1) показывает долю частиц (%) от общего количества частиц дисперсной фазы (ГГК) разных размеров (мкм) в объеме образца – объемное (массовое) распределение. В ходе эксперимента было интересно отметить, что размерные спектры всех исследуемых нами вод имели отличные друг от друга виды (рис. 2). Таким образом, возможно установление взаимно однозначных соответствий: природа минеральной во-

ды – вид размерного спектра, аналогично тому, как это было сделано на примере гетерогенных лекарственных средств [3].

Для подтверждения полученных соответствий, одни и те же воды сканировались неоднократно через случайный промежуток времени. Это приводило к уверенной повторяемости результатов, так что размерные спектры – «портреты» вод угадывались и запоминались нами (рис. 3).

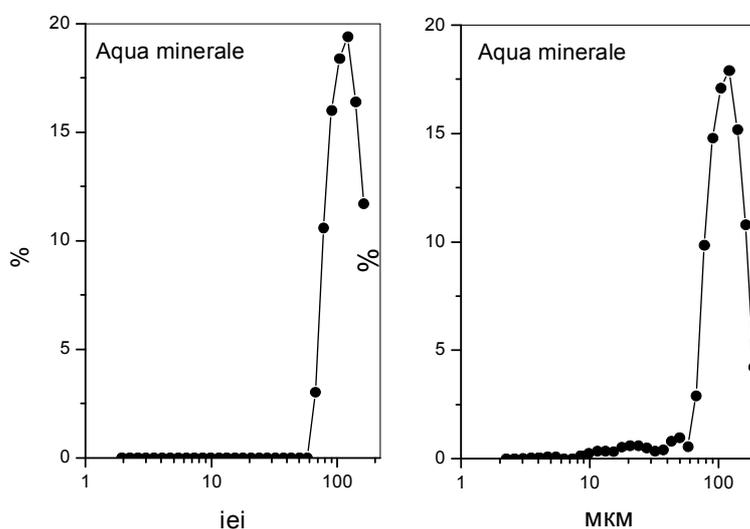


Рисунок 3 – Размерные спектры ГПК воды в образце “Aqua Minerale”, полученные с разницей в 7 дней

С нашей точки зрения, объяснить получение и воспроизводство размерных спектров ГПК воды в исследуемых водах можно, учитывая постоянство минерального и газового состава бутылированных вод. Именно этот фактор обуславливает, по-видимому, индивидуальную комплектацию, стабилизацию и распределение ГПК воды в образцах вод. Поэтому наше внимание обращалось на качество укупорки, т.к. поглощенный извне углекислый газ изменяет состав воды, реакцию среды и, как следствие, структуру ГПК воды [4].

Подтверждением всего сказанного может служить тот факт, что графики функции распределения ГПК воды по размерам в воде дистиллированной, полученной одним аппаратом, в одних и тех же условиях мало совпадают между собой, т.к. состав воды очищенной зависит и от качества водопроводной воды на момент перегонки, и от режима работы аппарата, и от условий хранения воды очищенной. К тому же, свежесконденсированная дистиллированная вода изменяет свои свойства, она обладает повышенной плотностью и пониженной вязкостью и в течение нескольких суток релаксирует к своему исходному состоянию [5].

Для более полной характеристики исследуемых вод были получены следующие характеристики:

- объёмная концентрация ГПК воды в образце, %;
- величины удельной площади поверхности ГПК воды,  $\text{м}^2$  на  $\text{см}^3$ ;
- координаты, соответствующие положениям пиков на графике функции распределения ГПК воды по размерам (табл. 1).

Таблица 1 – Основные характеристики дисперсности водных образцов

Образец воды	Объёмная концентрация (V), %	Удельная площадь поверхности, $\text{м}^2/\text{см}^3$	r max, mkm	h max, %
Архыз	0	1,3084	1 max 6,04 2 max 14,65	1 max 7,24 2 max 20,64
Izvir	0,0004	1,2364	1 max 1,74 2 max 7,72 3 max 16,57	1 max 7,33 2 max 23,77 3 max 49,40
Aqua Panna	0,0001	0,4473	1 max 6,34 2 max 22,23	1 max 7,31 2 max 23,84
Bon Aqua	0,0023	0,0915	1 max 17,42	1 max 57,63

Образец воды	Объёмная концентрация (V), %	Удельная площадь поверхности, м <sup>2</sup> /см <sup>3</sup>	г max, мкм	h max, %
Aqua Minerale	0,0092	0,0585	1 max 19,38	1 max 121,37
Святой Источник	0,0063	0,0617	1 max 18,69 2 max 8,67	1 max 49,56 2 max 104,22
Nash's	0,0001	2,0428	1 max 10,19 2 max 9,71	1 max 3,00 2 max 6,14
Evian	0	2,0428	1 max 6,9 2 max 4,95	1 max 7,3 2 max 20,60
Jinro	0	2,2511	1 max 1,77 2 max 23,62	1 max 7,26 2 max 20,62

Вид статистического распределения ГГК воды по размерам и совокупность перечисленных характеристик однозначно определяют питьевую воду определённого производителя, что, наряду с простотой исполнения, экспрессностью и информативностью использования метода, даёт возможность проводить контроль качества и идентификацию питьевых и бутилированных вод как на фармацевтических предприятиях, так и в торговых точках.

#### Библиографический список.

1. Основы применения лазерного малоуглового измерителя дисперсности для стандартизации и контроля качества лекарственных средств / А.В. Сыроешкин, П.И. Попов, А.В. Бальшиев и др. // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2004. – Т. 38, № 11.
2. Супранадмолекулярные комплексы воды / А.Н. Смирнов, В.Б. Лапшин, А.В. Бальшиев и др. // *Исследовано в России (электронный журнал)*. – 2004. – Т. 38. – С. 413-421 (<http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2004/038.pdf>).
3. Пат. № 2004101752/28. Способ определения подлинности и контроля качества растворов, жидких и растворимых веществ / Смирнов А.Н., Сыроешкин А.В. (РФ). – Заявлено от 26.01.2004.
4. Применение малоуглового лазерного измерителя дисперсности для контроля качества лекарственных средств, столовых и лечебных минеральных вод и жидкофазной продукции пищевой промышленности / А.В. Сыроешкин, Е.В. Успенская, А.Н. Смирнов и др. // *Фармобразование-2005: Материалы 2-й Всерос. науч.-метод. конф. 22-23 апреля 2005 г.* – М., 2005. – С. 405-406.
5. Летников, Ф.А. Минцис. Активированная вода / Летников Ф.А., Кащеев Т.В., Кащеев А.Ш. – Новосибирск: Изд. Наука, Сибирское отделение, 1976. – С. 29.

УДК 615.32:547.915].07

**Л.С. Ушакова, В.А. Карпенко, А.С. Саушкина, М.В. Гаврилин**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Использование ГЖХ для установления качества масла касторового

На фармацевтические заводы и фабрики России по импорту поступает масло касторовое для получения лекарственных препаратов (капсулы) и фасовки. По действующей нормативной документации (НД) (ГФ X) не проводится определение некоторых показателей качества масла касторового, которые присутствуют в НД ряда государств (США, Великобритании, Японии, Беларуси) [1-4].

Целью наших исследований являлась качественная идентификация и количественное определение кислоты рицинолевой в масле касторовом, определение гидроксильного числа и установление норм качества с последующим включением в проект ФСП.

Исследованию подвергали масло касторовое индийского производства, расфасованного ЗАО «Ростовская фармацевтическая фабрика», 3 серий: 50603, 10204, 30504. Для идентификации жирных масел может служить качественный жирно-кислотный состав, а также относительное содержание в масле отдельных жирных кислот, которые установили методом ГЖХ (рис. 1) по следующей методике.

0,1 г препарата помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 мл спирта метилового и 0,5 мл ацетила хлорида и нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 15 мин. Избыток спирта метилового отгоняют. Остаток растворяют в 1 мл гексана. Отбирают 1-2 мкл полученного раствора с помощью микрошприца и хроматографируют на газовом хроматографе при следующих условиях: колонка – длиной 2,4 м и внутренним диаметром 0,3 см, заполненная сорбентом 10% Реоплекс 400 на инертоне NAW или другим сорбентом с аналогичными свойствами. Температура колонки – 215°C, температура испарителя – 250°C, температура детектора – 250°C (пламенно-ионизационный), скорость газа-носителя (азота) – 40 мл/мин.

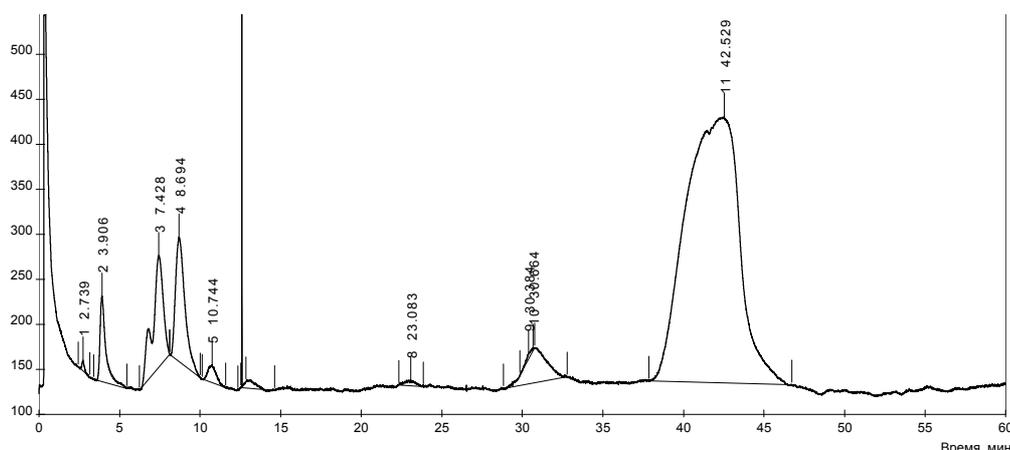


Рисунок 1 – Хроматограмма метиловых эфиров высших жирных кислот касторового масла

Как видно на рис. 1, последовательность выхода пиков на хроматограмме: 1 – эфир метиловый кислоты пальмитиновой; 2 – эфир метиловый кислоты стеариновой; 3 – эфир метиловый кислоты олеиновой; 4 – эфир метиловый кислоты линолевой; 5 – эфир метиловый кислоты линоленовой, 6, 7 – неидентифицированные пики; 8 – эфир метиловый кислоты рицинолевой.

При анализе касторового масла установлено, что отличительным признаком данного масла является наличие кислоты рицинолевой. Следовательно, по данному показателю можно отличить касторовое масло от других масел, провести его качественный и количественный анализ.

По полученной хроматограмме рассчитывали содержание рицинолевой кислоты по формуле:

$$X = \frac{S \cdot 100\%}{\sum_{i=1}^{i=n} S_i}$$

где  $S$  – площадь пика метилового эфира рицинолевой кислоты;  $S_i$  – сумма площадей пиков метиловых эфиров высших жирных кислот 1-8 касторового масла.

Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения рицинолевой кислоты в масле касторовом

Найдено рицинолевой кислоты (X), %	Метрологические характеристики
69,21	$\bar{X} = 71,33\%$ $S_{\bar{X}} = 0,6385$ $\Delta \bar{X} = 0,019$ $\varepsilon = \pm 2,30\%$
71,86	
72,14	
72,15	
73,07	
69,57	
71,33	

Анализ результатов показал, что содержание рицинолевой кислоты в сумме кислот касторового масла должно быть не менее 70,0%. Вследствие большого содержания рицинолевой кислоты масло касторовое имеет значительное, довольно устойчивое гидроксильное число. Гидроксильное число определяли методом нейтрализации после ацетилирования проб масла касторового. На основании экспериментальных данных этот норматив установлен нами как не менее 150, что согласуется с данными литературы.

#### Библиографический список

1. USP27-NF22 Supplement 2
2. JP XIV
3. ВР-2001
4. НД 42-9893-99. Масло касторовое.

УДК 615.28:547.722.5].014.4.074

*Е.И. Хартюнова, Н.В. Божко*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Изучение влияния температуры на реакцию отщепления нитрогруппы от фурацилина и фуразолидона**

Для предупреждения и лечения гнойно-воспалительных процессов и лечения бактериальной дизентерии, инфекционных заболеваний мочевых путей, сепсиса, ангины, инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта широко назначаются лекарственные вещества, производные нитрофурана в различных лекарственных формах.

По некоторым литературным данным известно, что химиотерапевтическое действие нитрофуранов обусловлено способностью нитрогруппы восстанавливаться за счёт окисления ферментных систем микроорганизмов [1,2].

В медицинской практике используют нитрофураны в виде различных лекарственных форм: порошки, таблетки, мази. Стабильность нитрофуранов зависит как от структуры самих веществ, так и от состава лекарственных форм. Деструкция нитрофуранов в процессе хранения может привести к снижению фармакологической активности, а также к появлению побочного действия лекарственного средства. Это особенно важно для препаратов, применяемых в детской практике. В литературе встречаются сведения о том, что нитропроизводные ароматического и гетероциклического характера могут при хранении отщеплять нитрогруппу, в результате этого в лекарственных препаратах проявляются примеси нитритов [2,3]. Однако в НД на нитрофураны определение примеси нитритов не предусмотрено.

Целью работы явилось определение примеси нитритов в субстанции фурацилина и фуразолидона.

Для количественного определения нитритов использовали фотометрический метод по реакции образования азокрасителя с сульфаниловой кислотой и с  $\beta$ -нафтолом. При разработке методики определения нитритов в субстанции и лекарственных формах предварительно были изучен характер спектра поглощения азокрасителей, полученных с использованием  $\beta$ -нафтола и натрия нитрита, рассчитан удельный показатель поглощения, определены границы подчиняемости закону Бугера-Ламберта-Бера, и подобраны оптимальные условия для проведения реакции азосочетания: количество реактивов (кислоты сульфаниловой и  $\beta$ -нафтола), время экспозиции и область светопоглощения.

Изучение скорости отщепления нитрогруппы проводили следующим образом. Предварительно определяли наличие примеси нитритов в субстанциях фурацилина и фуразолидона. Все образцы не содержали указанной примеси. Для моделирования процесса старения субстанций фурацилина и фуразолидона вещества помещали в термостат и выдерживали в течение 10 суток при двух температурных режимах 80 и 120°C. Результаты определения приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Результаты определения нитрит-ионов в субстанции фурацилина и фуразолидона, подвергнутых нагреванию, %**

Время выдерживания, сутки	Фурацилин		Фуразолидон	
	Найдено нитрит-иона	Найдено нитрит-иона	Найдено нитрит-иона	Найдено нитрит-иона
	Температура 80°C	Температура 120°C	Температура 80°C	Температура 120°C
1	—	$2,80 \times 10^{-6}$	—	—
2	$4,20 \times 10^{-6}$	$5,30 \times 10^{-6}$	—	—
3	$4,50 \times 10^{-6}$	$8,50 \times 10^{-6}$	—	—
4	$7,40 \times 10^{-6}$	$1,43 \times 10^{-5}$	—	—
5	$1,37 \times 10^{-5}$	$4,37 \times 10^{-5}$	—	—
6	$1,60 \times 10^{-5}$	$5,60 \times 10^{-5}$	—	$1,60 \times 10^{-5}$
7	$1,91 \times 10^{-5}$	$7,19 \times 10^{-5}$	—	$1,91 \times 10^{-5}$
8	$2,54 \times 10^{-5}$	$9,45 \times 10^{-5}$	—	$2,54 \times 10^{-5}$
9	$3,40 \times 10^{-5}$	$2,23 \times 10^{-4}$	—	$3,40 \times 10^{-5}$
10	$4,61 \times 10^{-5}$	$3,66 \times 10^{-4}$	—	$4,61 \times 10^{-5}$

Полученные результаты показывают, что в субстанции фурацилина, подвергнутой нагреванию при 80°C, примесь нитритов появляется на 2 сутки, и её количество увеличивается в течение всего срока наблюдения.

В субстанции, нагреваемой при 120°C в течение суток появилась примесь нитритов, и постепенно её количество увеличивалась на протяжении всего срока опыта.

При изучении скорости отщепления нитрогруппы от фуразолидона получены следующие данные. При температуре 80°C в течение 10 суток примесь нитритов в субстанции фуразолидона не была обнаружена. При температуре 120°C примесь нитритов появляется на 6 сутки, и постепенно увеличивается.

Таким образом, полученные данные показывают, что примесь нитритов в нитрофурановых производных может образовываться при повышенной температуре. Сравнение двух препаратов показывает, что нитрогруппа в фуразолидоне связана более прочно, чем в молекуле фурацилина.

#### Библиографический список

1. Антибактериальная терапия: Практик. руководство / Под ред. Л.С. Страчунского. - М., 2000. - 190 с.
2. Дмитренко, Т.С. Анализ и стандартизация ряда лекарственных препаратов, производных 5-нитрофурана: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Т.С. Дмитренко. - М., 1990. - 24 с.
3. NO-донорные свойства химиотерапевтического средства метронидазол / Григорьев Н.Б., Левина В.И., Азизов В.О. и др. // *Вопр. биол. мед. и фармац. химии.* - 2002. - № 4. - С. 10-14.

УДК 615.451.1:547.814].074:543.061.062

Г.Н. Шестаков, М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Разработка методики качественной идентификации суммы флавоноидов в БАД «Атероклефит®»

Биологически активная добавка к пище (БАД) «Атероклефит®», разработанная ЗАО «Эвалар», представляет собой экстракт, полученный из травы клевера красного на 40% спирте этиловом методом мацерации.

Целью работы была разработка методики идентификации БАД «Атероклефит®». В связи с тем, что основными действующими веществами в экстракте клевера является сумма флавоноидов, в частности, изофлавоны, целесообразно проводить идентификацию БАД «Атероклефит®» по данным соединениям и использовать для этой цели метод ТСХ как один из самых доступных в лабораторной практике [2].

Ранее проведёнными исследованиями [1,3] установлено, что трава клевера красного содержит в своём составе большое количество веществ флавоноидной природы, а именно агликоны – кверцетин, изорамнетин, кемпферол, биоханин А, прунетин, формонетин, дайдзеин и их гликозиды.

В связи с тем, что анализ такой сложной системы в тонком слое сорбента невозможен, для идентификации целесообразно проводить предварительный гидролиз с последующей экстракцией агликонов этилацетатом и их разделение в тонком слое сорбента. Гидролиз позволяет перевести гликозиды в их агликоны, а экстракция этилацетатом даёт возможность очистить агликоны от других продуктов не флавоноидной природы. Гидролиз и выделение агликонов проводили по следующей схеме: 20 мл препарата помещали в выпарительную чашку и упаривали до 5 мл, охлаждали, к остатку прибавляли 10 мл спирта этилового 95%. Полученный раствор перемешивали при слабом нагревании на водяной бане в течение 5 минут, охлаждали и фильтровали. К полученному фильтрату прибавляли 5 мл 10% раствора кислоты хлороводородной и 10 мл воды. Смесь нагревали в колбе с обратным холодильником на водяной бане в течение 3 часов, охлаждали, фильтровали. К полученному гидролизату прибавляли 5 мл воды и извлекали агликоны флавоноидных соединений этилацетатом 3 раза по 5 мл. Извлечение упаривали, сухой остаток растворяли в 5 мл спирта 95%.

Аликвоту полученного извлечения (5 мкл) наносили на линию старта хроматографической пластинки «Kieselgel 60 F 254 Merck» или «Сорбфил УФ-АТСХ» (размером 5×15 см) в системе растворителей: спирт н-бутиловый – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:5). В УФ свете на хроматограмме обнаруживается 7 пятен флавоноидной природы.

Однако при использовании данной системы растворителей зоны адсорбции плохо разделены, что затрудняет их визуализацию. В связи с этим для анализа была изучена возможность использования следующих систем: система хлороформ – метанол, обладающая высокой скоростью продвижения по адсорбенту и часто используемая при анализе различных фенольных соединений в соотношении 70:30; 90:10 и система растворителей хлороформ – метанол – раствор аммиака 25%-ный в соотношении 90:10:2. При этом установлено, что в системе растворителей хлороформ – метанол наблюдается чёткое разделение зон адсорбции агликонов изофлавонов и флавонолов. В связи с тем, что работа с метанолом требует определённых ограничений, из-за его высокой токсичности была целесообразна замена его на ацетонитрил. При использовании системы хлороформ – ацетонитрил в соотношении 8:2 были получены хроматограммы с выраженными зонами адсорбции и хорошей зоной разделения.

Параллельно в данных условиях хроматографировали раствор СО кверцетина (Merck). При этом установлено, что основные зоны адсорбции на хроматограмме суммы агликонов флавоноидов клевера имеют значения  $R_s$  относительно кверцетина –  $1,0 \pm 0,1$ ;  $4,0 \pm 0,4$ ;  $5,0 \pm 0,5$ ;  $6,0 \pm 0,6$ . Причём зоны адсорбции с  $R_f$  4,0 и более имеют в УФ свете (254 нм) сине-фиолетовую флуоресценцию и позволяет отнести их к изофлавонам.

## Библиографический список

1. Бабаскин, В.С. Перспективы использования клевера в научной медицине / В.С. Бабаскин, Е.И. Барабанов // Состояние и перспективы создания лекарственных средств и фитохимических препаратов: Сб. науч. трудов ВНИИХТЛС. - Харьков, 1990. - С. 25-27.
2. Бандюкова, В.А. Применение цветных реакций для обнаружения флавоноидов путем хроматографии на бумаге / В.А. Бандюкова // Растительные ресурсы. - 1965. - Т. 1. - Вып. 4. - С. 591-596.
3. Разработка ВФС на траву клевера красного / Г.Н. Шестаков, А.А. Акопов, В.А. Компанцев, А.Л. Казаков // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (53; 1998; Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 1998. - С. 37-38.

УДК [582.542.22+615.451.16]:53.04:54.04

А.Б. Шиповская, В.И. Мышкина, К.А. Юсупова  
Саратовский государственный университет, г. Саратов

## Изучение физико-химических свойств каллисии душистой водных настоев

Актуальность проблемы изучения физико-химических свойств каллисии душистой водных настоев связана со всё возрастающим использованием данного растения для лечения в домашних условиях и увеличения числа нелегализованных препаратов на его основе. В работе [1] исследовали качественный минеральный состав каллисии душистой. В данной работе изучали физико-химические свойства приготовленных разными способами каллисии душистой водных настоев.

Каллисия душистая (*Callisia fragrans*) – многолетнее травянистое растение [2]. Основной побег – ортотропный (вертикальный), с простыми сидячими листьями (рис. 1). В базальной части главного побега образуются плагиотропные (горизонтальные или свисающие) побеги, несущие редуцированные листья. Плагиотропный побег заканчивается плотной розеткой простых сидячих листьев от 2 до 4 см шириной.

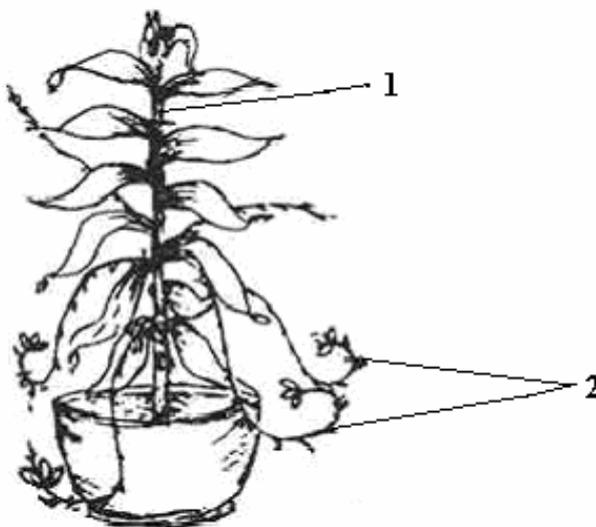


Рисунок 1 – Каллисия душистая: 1 – ортотропный побег, 2 – плагиотропные побеги

Каллисии душистой водные настои готовили из ортотропных и плагиотропных побегов двумя способами. Для получения настоев по первому способу (I) использовали свежесрезанные побеги, а по второму (II) – выдержанные при температуре 5°C в течение 3 суток. Навеску исходного сырья массой ~10 г измельчали, заливали 500 мл горячей воды, выдерживали на водяной бане ( $t \approx 70^\circ\text{C}$ ) в течение 20 минут и оставляли для настаивания в тёмном месте при комнатной температуре на одни сутки. Полученные настои отфильтровывали от остаточного сырья через тканевый фильтр.

Молекулярную составляющую настоев характеризовали водородным показателем (pH) и удельным оптическим вращением  $[\alpha]$ , а надмолекулярную – мутностью ( $\tau$ ,  $\text{см}^{-1}$ ) и параметрами надмолекулярных частиц (НМЧ): средним размером ( $r^\lambda$ , нм) и числовой концентрацией ( $N_2$ ,  $\text{см}^{-3}$ ).

Оптическую активность определяли при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении на круговом поляриметре СМ-2 при длине волны 589 нм. Перед измерениями настои дополнительно фильтровали через фильтр Шотта № 160. Удельное оптическое вращение рассчитывали по формуле:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha - \alpha_0}{l \cdot c} \cdot 100$$

где  $\alpha$  и  $\alpha_0$  – угол вращения плоскости поляризации настоя и воды соответственно, градусы;  $l$  – длина кюветы, дм;  $c$  – концентрация веществ в настое, г/мл.

Измерение pH проводили с помощью ионметра универсального ЭВ-74. В качестве основного электрода использовали стеклянный, а в качестве вспомогательного – хлоридсеребряный, точность измерения  $\pm 0,01$ .

Спектр мутности (СМ) снимали на фотоколориметре КФК-3 в диапазоне 400-590 нм. Выбор метода СМ обусловлен его высокой информативностью и отсутствием ограничений по концентрации исследуемых сред [3]. Этот метод характеризует только надмолекулярную составляющую структурно-сложных систем, поэтому каллисии душистой водные настои можно рассматривать как коллоидные растворы, где роль дисперсной фазы играют НМЧ, а дисперсионной среды – раствор истинно растворённых молекул.

По значениям оптической плотности  $A$  рассчитывали мутность ( $\tau$ ) системы:

$$\tau = \frac{2.3 \cdot A}{l} \quad (\text{см}^{-1}),$$

где  $l$  – длина оптического пути, см. Для определения размеров ( $\bar{r}_{\lambda}$ ) и числа ( $N_2$ ) частиц использовали экспериментально найденную зависимость  $\lg \tau = f(\lg \lambda)$ , по тангенсу угла наклона которой находили экспонент длины волны ( $n$ ).

Размер НМЧ рассчитывали по формулам:

$$\bar{r}_{\lambda} = \frac{\alpha \cdot \lambda_{cp}}{2\pi \cdot \mu_1} \quad (\text{нм}) \quad (1)$$

$$\bar{r}_{\lambda} = \frac{\rho \cdot \lambda_{cp}}{4\pi \cdot \mu_1 (m-1)} \quad (\text{нм}) \quad (2)$$

где  $\lambda_{cp}$  – середина диапазона длин волн прямолинейного участка зависимости  $\lg \tau = f(\lg \lambda)$ ;  $m = \mu_2 / \mu_1$  – относительный показатель преломления ( $\mu_1 = 1,33$  – показатель преломления дисперсионной среды,  $\mu_2 = 1,5$  – показатель преломления частиц дисперсной фазы; соответственно для исследуемых систем  $m = 1,13$ );  $\alpha$  – фактор, определяемый отношением линейного размера частицы к длине волны света;  $\rho = 2\alpha(m-1)$  – имеет смысл сдвига фаз при прохождении световой волны по диаметру частицы. Относительный размер частиц  $\alpha$  и разность фаз  $\rho$  находили с учётом экспериментально определённого значения  $n$  по зависимостям  $n(\alpha, m) = f(\alpha)$  и  $n = f(\rho)$  (рис. 2), построенным по таблицам [4].

Концентрацию частиц в единице объёма определяли согласно:

$$N_2 = \frac{12.6 \cdot \tau(\lambda_{cp}) \cdot \mu_1^2}{\lambda_{cp}^2 \cdot K(\alpha, m) \cdot \alpha^2} \quad (\text{см}^{-1}), \quad (3)$$

$$N_2 = \frac{50.4 \cdot \tau(\lambda_{cp}) \cdot \mu_1^2 (m-1)^2}{\lambda_{cp}^2 \cdot K(\rho) \cdot \rho^2} \quad (\text{см}^{-1}), \quad (4)$$

где  $\tau(\lambda_{cp})$  – мутность системы при  $\lambda_{cp}$ ;  $K(\alpha, m)$  и  $K(\rho)$  – факторы эффективности рассеяния характеристической функции по теории Ми и Ван де Хюлста соответственно [3], которые определяли с учётом найденных значений  $\alpha$  и  $\rho$  по графикам  $K(\alpha, m) = f(\alpha)$  и  $K(\rho) = f(\rho)$  (рис. 3) [4].

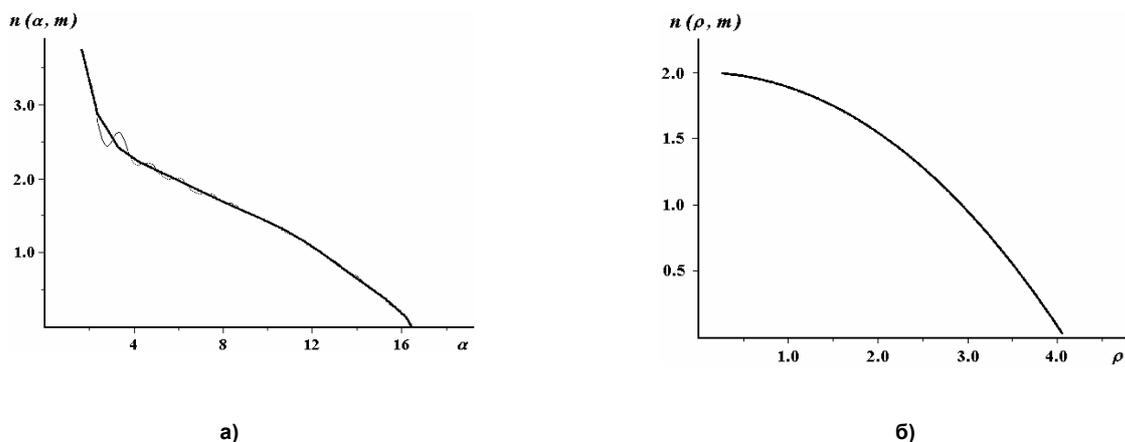


Рисунок 2 – Зависимости: а –  $n(\alpha, m) = f(\alpha)$  и б –  $n = f(\rho)$  – для  $m=1,13$

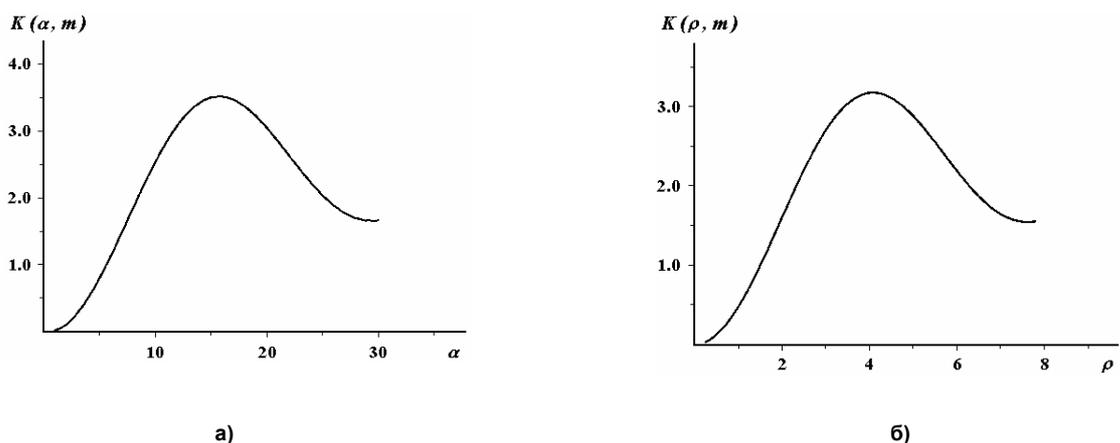


Рисунок 3 – Зависимости фактора эффективности: а – по теории Ми, б – в приближении Ван де Хюльста для  $m = 1,13$

Если экспериментально определённое значение волнового экспонента соответствовало диапазону  $2 < n < 4$ , то для расчёта  $\tau_\lambda$  и  $N_2$  использовали формулы (1) и (3), а в случае  $n < 2$  – формулы (2) и (4), соответственно. Полученные экспериментальные данные приведены в табл. 1 и на рис. 4-6.

Таблица 1 – Физико-химические характеристики каллисии душистой водных настоев

Настой	Вид побега, используемого для приготовления настоя	Способ приготовления настоя	pH	$[\alpha]$	$\tau$ , см <sup>-1</sup> при $\lambda=490$ нм	n	$\bar{r}_\lambda$ , нм
1	ортодропный	I	7,4	81	0,1	3,4	150
2	плагиотропный	I	7,4	85	0,17	1,7	450
3	ортодропный	II	7,3	73	0,15	>4	—
4	плагиотропный	II	7,5	74	0,04	1,3	750

На рис. 4 показаны экспериментально полученные зависимости  $\lg \tau = f(\lg \lambda)$ . Их прямолинейность в выбранном интервале  $\lambda$  подтверждает применимость метода СМ для изучения данных систем. Значения волнового экспонента, мутности при одной из длин волн спектра и величины средних размеров частиц представлены в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что вид используемого сырья и способ приготовления настоев существенно сказывается на их надмолекулярной структуре. Наиболее резко это выражено для настоев из плагиотропных побегов.

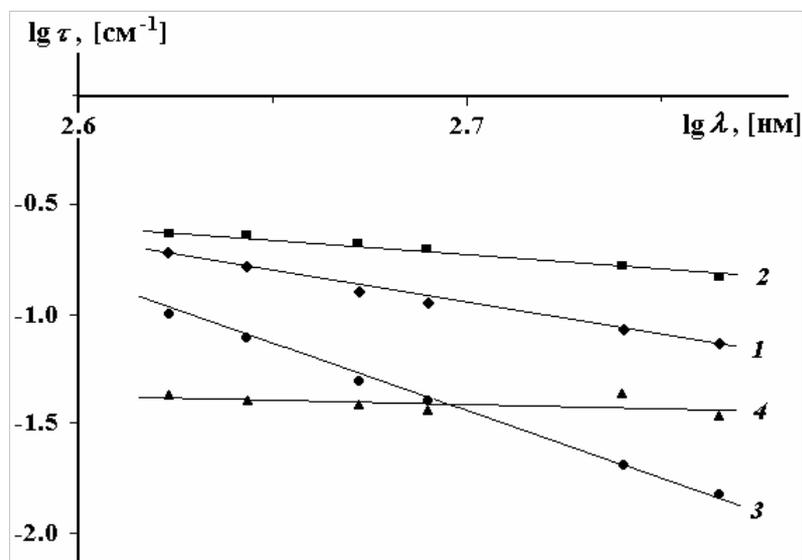


Рисунок 4 – Зависимость  $\lg \tau = f(\lg \lambda)$ . Цифры у прямых соответствуют номеру настоя в таблице

Средний размер НМЧ водного настоя плагиотропных побегов, приготовленного по второму способу (настой 4), в 1,7 раза больше  $r_{\lambda}$  настоя этих же побегов, полученного по первому способу (настой 2), и в 5 раз превышает величину  $r_{\lambda}$  водного настоя из ортотропных побегов, приготовленного по первому способу (настой 1). Определить размер частиц настоя 3 не удалось, так как  $n > 4$ .

В отличие от параметров НМЧ, на величины рН и удельного оптического вращения  $[\alpha]$  способ приготовления настоев и вид используемого сырья существенно не влияют.

Изменения во времени показали, что мутность настоев, средний размер частиц (рис. 5 а) и их числовая концентрация (рис. 5 б) мало изменяются во времени, что говорит о структурной устойчивости систем.

Значения водородного показателя, так же как и параметров НМЧ во времени практически не изменяются (рис. 6 а).

Представляется интересным экспериментально установленный факт существенного изменения во времени величин удельного оптического вращения  $[\alpha]$  настоев (рис. 6 б). В большей степени изменяется величина  $[\alpha]$  настоев 1 и 2, т.е. полученных по способу I из ортотропных и плагиотропных побегов. Известно, что в состав растений могут входить такие оптически активные вещества, как полисахариды, углеводзующие белки – лектины и др. Учитывая эти сведения, возможно предположить, что изменение во времени величин  $[\alpha]$  связано с присутствием в настоях оптически активных природных компонентов растительного происхождения.

Было также установлено, что каллисии душистой водные настои 1 и 3, т.е. приготовленные из ортотропных побегов по способам I и II, способны длительное время (~30 суток и более) сохранять свои органолептические свойства при хранении как в условиях комнатных, так и пониженных (5°C) температур. Настои 2 и 4 при хранении в условиях комнатных температур сохраняют свои органолептические свойства не более 4-5 суток, а в условиях пониженных так же как и настои 1 и 3 – до ~30 суток.

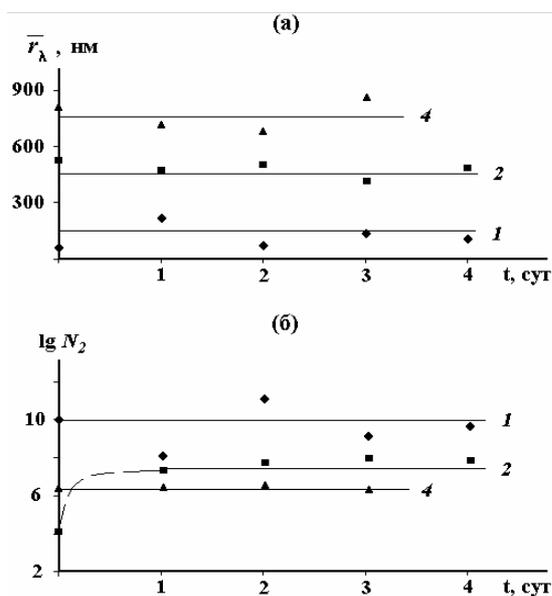


Рисунок 5 – Кинетика изменения среднего размера (а) и числовой концентрации частиц (б) каллисии душистой водных настоев. Цифры соответствуют номеру настоя в таблице

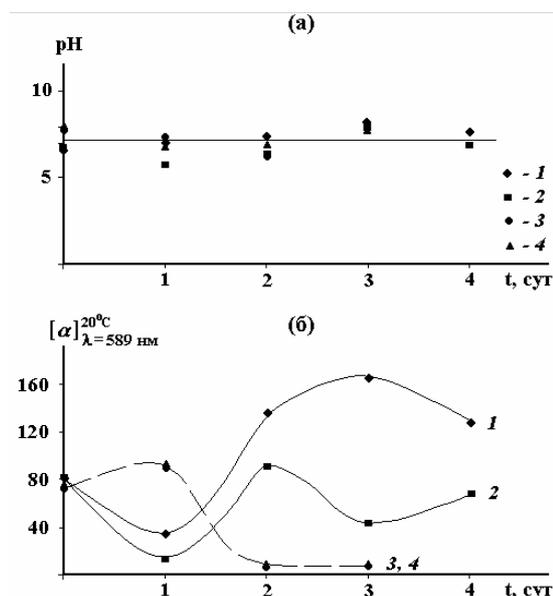


Рисунок 6 – Кинетика изменения pH (а) и удельного оптического вращения (б) каллисии душистой водных настоев. Цифры соответствуют номеру настоя в таблице

Из представленных в работе экспериментальных данных можно констатировать, что каллисии душистой водные настои представляют собой структурно-сложные системы, параметры надмолекулярной составляющей которых значительно зависят от способа приготовления. Длительное выдерживание настоев 1 и 3 при  $T=23\pm 2^\circ\text{C}$  и  $T=5\pm 1^\circ\text{C}$ , а также настоев 2 и 4 при  $T=5\pm 1^\circ\text{C}$  практически не влияет на их мутность, значения среднего размера и числовой концентрации частиц, величину pH, но в то же время сопровождается значительным варьированием показателей оптической активности. Исследования продолжаются.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 03-03-33049а).

#### Библиографический список

1. Мышкина, В.И. Качественный минеральный состав Каллисии душистой / В.И. Мышкина, А.Б. Шиповская // *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов V Всерос. конф. молодых ученых.* - Саратов: Изд-во «Научная книга», 2005. - С. 231-233.
2. Николаенко, Н.П. *Справочник цветовода* / Н.П. Николаенко. - М.: Колос, 1971. - 352 с.
3. Кленин, В.И. *Термодинамика систем с гибкоцепными полимерами* / В.И. Кленин. - Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та, 1995. - 736 с.
4. Кленин, В.И. *Характеристические функции светорассеяния дисперсных систем* / Кленин В.И., Щеголев С.Ю., Лаврушин В.И. - Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та, 1977. - 176 с.

УДК 615.276.014.47.074:543.544

**Н.Х. Юнусова, Х.Г. Ганиева, Г.У. Тиллаева**

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент

### Использование хроматографических методов в анализе нестероидных противовоспалительных средств в комбинированных смесях

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) на сегодняшний день являются наиболее актуальными и широко используемыми в современной фармакотерапии во всех странах мира, в том числе и в Республике Узбекистан. Ежедневно НПВС принимают в мире более 30 млн. человек [1,2].

Известно, что большинство НПВС, являясь слабыми кислотами, имеют тенденцию к накоплению внутри клеток и в жидкостях организма. Эти препараты оказывают на желудочно-кишечный тракт негативное и разрушающее воздействие. В связи с этим весьма актуальной остаётся проблема устранения побочных эффектов

при их использовании. В мире используются различные способы и технологии по устранению побочных действий. Побочные явления и противопоказания нестероидных противовоспалительных средств можно также откорректировать комбинированным действием лекарственных средств и выбором рациональной лекарственной формы [3-6].

Выбор лекарственной формы имеет существенное значение для успешного проведения фармакотерапии. Ректальный путь введения позволяет: максимально использовать лечебное действие препарата при минимальных побочных действиях; существенно изменить характер действия препарата; пролонгировать действие лекарственного вещества; ускорить всасывание и выведение действующего ингредиента; уменьшить или купировать аллергические реакции, обуславливаемые действием ингредиента; уменьшить нежелательные воздействия органолептических свойств ингредиентов (цвет, запах, вкус и т.д.).

С целью расширения ассортимента НПВС с минимальным количеством побочных действий проводился ряд исследований. Таковыми являлись разработка ректальных лекарственных препаратов в комбинированных сочетаниях корректирующих, дополняющих и улучшающих терапевтическую эффективность с наименьшими количествами побочных явлений с другими лекарственными веществами.

Выбор соотношений лекарственных веществ проводили, исходя из литературных данных и исследований терапевтической активности [6,7]. Исследованию подвергались смеси НПВС: индометацин и димедрол; ибупрофен и парацетамол; парацетамол и новокаин.

Настоящее исследование посвящено изучению хроматографического поведения НПВС в модельных смесях. Одним из этапов данного исследования была разработка методик анализа.

В ходе разработки методик для анализа вышеуказанных модельных смесей использовались хроматографические методы (ТСХ, ВЭЖХ, хроматоспектрофотометрия), обладающие высокой селективностью, требуемой точностью и экспрессностью.

При выборе оптимальных условий хроматографирования лекарственных веществ использовали варьирование факторов, влияющих на разделение и обнаружение веществ.

Для проведения качественного и количественного методов анализа вышеперечисленных соединений изучали хроматографическое поведение модельных смесей в различных органических системах растворителей.

Детектирование веществ на хроматограмме проводили в ультрафиолетовом свете при 254 нм при помощи паров йода, а также различными реагентами.

Подбор подвижных фаз проводили на основании литературных сведений [8,9] и результатов собственных экспериментальных исследований [10,11,12]. В табл. 1 представлены наиболее эффективные системы растворителей и значения  $R_f$  для изученных веществ.

**Таблица 1 – Разделение НПВС в тонком слое сорбента с использованием различных подвижных фаз**

Исследуемые вещества	Подвижная фаза	$R_f$
Индометацин	Эфир – диметилформамид – бензол (4:1:2)	0,72
Димедрол		0,57
Ибупрофен	этилацетат – ацетон (6:4)	0,58
Парацетамол		0,68
Парацетамол	эфир – 25% водный раствор аммиака (50:0,8)	0,72
Новокаин		0,33

В качестве неподвижной фазы использовались пластинки “Silufol – UV254”.

Параллельно наносили растворы стандартных образцов (СО) веществ свидетелей в концентрациях, соответствующих их содержанию в растворах смесей.

После разделения лекарственных веществ в тонком слое сорбента нами была изучена возможность сочетания тонкослойной хроматографии и спектрофотометрического метода с целью определения количественного содержания компонентов исследуемых модельных смесей.

После элюирования зон силикагеля, соответствующих расположению пятен веществ на хроматограмме, измеряли оптические плотности полученных элюатов на спектрофотометрах *Agilent 8453E* и *Beckman DU-65*, при длинах волн 320 и 258 нм (индометацин и димедрол); 224 и 243 нм (ибупрофен и парацетамол); 288 и 243 нм (парацетамол и новокаин), соответственно. Раствором сравнения служили элюаты из силикагелей.

Параллельно определяли оптические плотности растворов СО лекарственных веществ, на основе которых определяли их количественное содержание в модельных смесях.

Метрологические характеристики результатов анализа исследуемых веществ представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Метрологические характеристики результатов анализа НПВС в модельных смесях методом хроматоспектрофотометрии**

<b>Смесь индометацина и димедрола</b>
<b>Индометацин</b>
$X_{cp}=0,0497$ ; $f=4$ ; $S_x=0,0003$ ; $S=0,0006$ ; $E_{cp}=1,3984\%$
<b>Димедрол</b>
$X_{cp}=0,0151$ ; $f=4$ ; $S=1,0553$ ; $S_x=0,0001$ ; $E_{cp}=1,3458\%$
<b>Смесь ибупрофена и парацетамола</b>
<b>Ибупрофен</b>
$X_{cp}=0,1966$ ; $S=0,0002$ ; $S_x=0,0001$ ; $E_{cp}=1,1371\%$
<b>Парацетамол</b>
$X_{cp}=0,2486$ ; $f=4$ ; $S=0,0001$ ; $S_x=0,0001$ ; $E_{cp}=1,652\%$
<b>Смесь парацетамола и новокаина</b>
<b>Парацетамол</b>
$X_{cp}=0,2497$ ; $f=4$ ; $S=0,0005$ ; $S_x=0,0002$ ; $E_{cp}=0,6$
<b>Новокаин</b>
$X_{cp}=0,0495$ ; $f=4$ ; $S=0,0008$ ; $S_x=0,0004$ ; $E_{cp}=4,73$

Для разработки селективной методики анализа лекарственных смесей был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Подбор условий хроматографирования исследуемых смесей проводили на основании предварительно полученных результатов спектральных и хроматографических характеристик определяемых веществ.

В ходе исследования установлено, что наиболее оптимальное разделение компонентов, входящих в состав лекарственной смеси (индометацин – димедрол; ибупрофен – парацетамол) достигается на приборе *Agilent technologies 1100 series Chemstation* по программе А 09,03 колонка *Zorbax Eclipse XDB C8 150×4,6* мм, с размером частиц 5 мкм; скорость подачи элюента – 1 мл/мин; с использованием УФ детектора (индометацин – димедрол,  $\lambda=228$  нм; ибупрофен – парацетамол,  $\lambda=235$  нм, соответственно); в качестве подвижных фаз использовались системы растворителей: кислота уксусная 2% – метанол – ацетонитрил (40:50:10) для индометацина и димедрола, а для ибупрофена и парацетамола – кислота уксусная 1% – метанол (30:70).

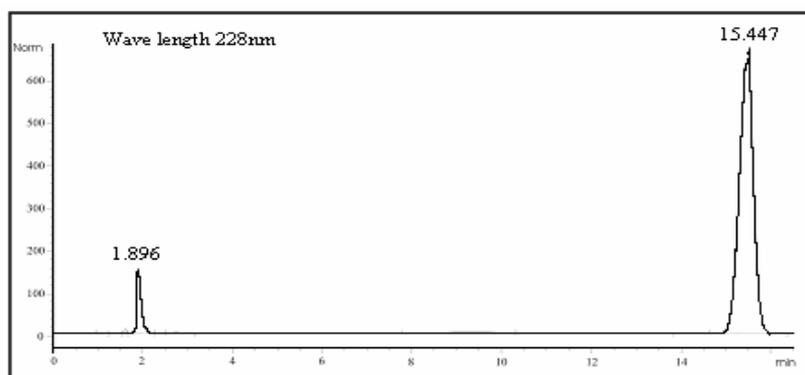
Для парацетамола и новокаина оптимальные условия хроматографирования были следующими: колонка из нержавеющей стали размером 300×3,9 мм, заполненная сорбентом *Bondclone C18* (Франция) с размером частиц 5 мкм; скорость подачи элюента – 1,5 мл/мин; детектор УФ (диодматричный), длина волны – 254 нм; подвижная фаза – смесь ацетонитрила и кислоты фосфорной 0,1% в режиме градиентного элюирования с увеличением объемной доли ацетонитрила от 0 до 40% в течение 7 минут.

Полученные хроматограммы представлены на рис. 1. Расчёты количественного содержания лекарственных веществ в модельной смеси производили относительно стандартных образцов.

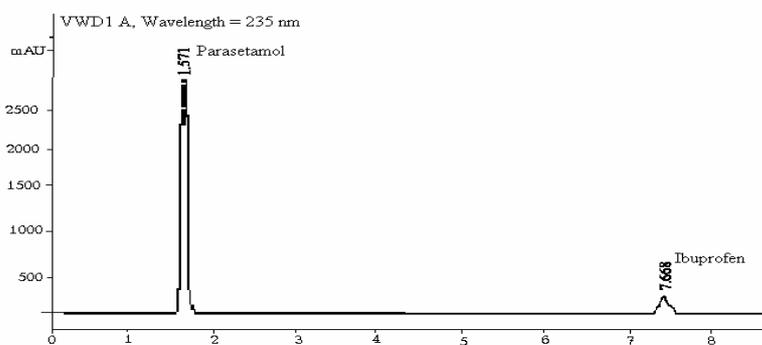
Метрологические характеристики результатов определения лекарственных веществ в модельных смесях представлены в табл. 3.

**Таблица 3 – Метрологические характеристики результатов анализа лекарственных веществ в модельных смесях методом ВЭЖХ**

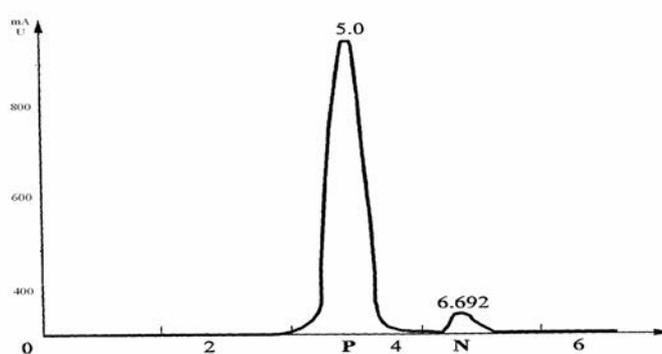
<b>Смесь индометацина и димедрола</b>
<b>Индометацин</b>
$X_{cp}=0,0497$ ; $f=4$ ; $S=0,0006$ ; $S_x=0,0003$ ; $\varepsilon_{cp}=1,3984\%$
<b>Димедрол</b>
$X_{cp}=0,0146$ ; $f=4$ ; $S=0,0001$ ; $S_x=0,0003$ ; $\varepsilon_{cp}=0,9683\%$
<b>Смесь ибупрофена и парацетамола</b>
<b>Ибупрофен</b>
$X_{cp}=0,1048$ ; $f=4$ ; $S=0,0006$ ; $S_x=0,0003$ ; $\varepsilon_{cp}=0,6834\%$
<b>Парацетамол</b>
$X_{cp}=0,123$ ; $f=4$ ; $S=0,0015$ ; $S_x=0,0007$ ; $\varepsilon_{cp}=1,4828\%$
<b>Смесь парацетамола и новокаина</b>
<b>Парацетамол</b>
$X_{cp}=0,2501$ ; $f=4$ ; $S=0,0008$ ; $S_x=0,0004$ ; $\varepsilon_{cp}=0,42\%$
<b>Новокаин</b>
$X_{cp}=0,0499$ ; $f=4$ ; $S=0,0001$ ; $S_x=0,0001$ ; $\varepsilon_{cp}=0,37\%$



а)



б)



в)

Рисунок 1 – Хроматограммы разделения модельных смесей с использованием метода ВЭЖХ: а) индометацин – димедрол (1:3); б) ибупрофен – парацетамол (1:1,25); в) парацетамол – новокаин (5:1)

Таким образом, в ходе исследования выбраны условия для количественного определения компонентов смесей НПВС с другими лекарственными веществами, которые могут быть использованы для анализа суппозиторий комбинированного состава.

## Библиографический список

1. Алексеев, С.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и гастропатии: Сколь велик риск / С.А. Алексеев // Фарматека. - 2003. - № 7. - С. 29-33.
2. Baum C. Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs. - *Arthritis Rheum.* - 1985. - V. 28. - P. 686-692.
3. Айзиков. Нестероидные противовоспалительные средства / Айзиков // Фармацевтический вестник Узбекистана. - 2002.
4. Насыбулина, Н.М. Нестероидные противовоспалительные препараты и их лекарственные формы / Н.М. Насыбулина // Химико-фармацевтический журнал. - 1999. - № 3.
5. Состояние, перспективы создания и развития НПВС в современной фармакотерапии / Х.Г. Каримова, Н.Х. Юнусова, Г.У. Тиллаева, А.А. Тулаганов // Актуальные проблемы и перспективы развития фармации: Материалы I съезда фармацевтов Кыргызской Республики. - Бишкек, 2004.
6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - В 2-х т. - 13-е изд., новое / М.Д. Машковский. - Ташкент: Изд-во мед. лит-ры им. Абу Али ибн Сино, 1998. - Т. I. - С. 171; 173; 276; 736. - Т. II. - 688 с.
7. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медгиз, 1968. - С. 407;505.
8. Быкова, М.И. Совершенствование методов контроля качества и стандартизация парацетамола и лекарственных форм на его основе: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М.И. Быкова. - М., 1998. - С. 23.
9. Шаршунова, М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: В 2-х частях / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец. - М.: Мир, 1980. - С. 621.
10. Юнусова, Н.Х. Разработка метода определения подлинности индометацина и димедрола в тонком слое сорбента / Н.Х. Юнусова, Г.У. Тиллаева, А.А. Тулаганов // Химия и фармация. - 2003. - № 3. - С. 19-21.
11. Каримова, Х.Г. Идентификация ибупрофена и парацетамола методом тонкослойной хроматографии / Х.Г. Каримова, Г.У. Тиллаева, А.А. Тулаганов // История и перспективы развития фармацевтической науки и образования: Материалы науч. конф. - Запорожье, 2004. - С. 56-59.
12. Абдуназарова, Г.М. Определение парацетамола и новокаина в лекарственной смеси / Г.М. Абдуназарова, Г.У. Тиллаева, А.А. Тулаганов // Вестник Каз. гос. мед. унив-та. - 2000. - № 7. - С. 150-151.

УДК 547.769.1:548.797

В.Н. Юсковец, А.Г. Козьмина, В.Ц. Болотова, С.М. Бахтина, Б.А. Ивин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

## Новые пути синтеза биологически активных полигидроксигетероазинов

В последнее время 1,3-тиазины и их гидроксипроизводные привлекают всё большее внимание как великолепные синтоны для получения биологически активных соединений, в частности из-за возможности их превращения в производные малонамовых кислот, азолы и азины под действием нуклеофилов.

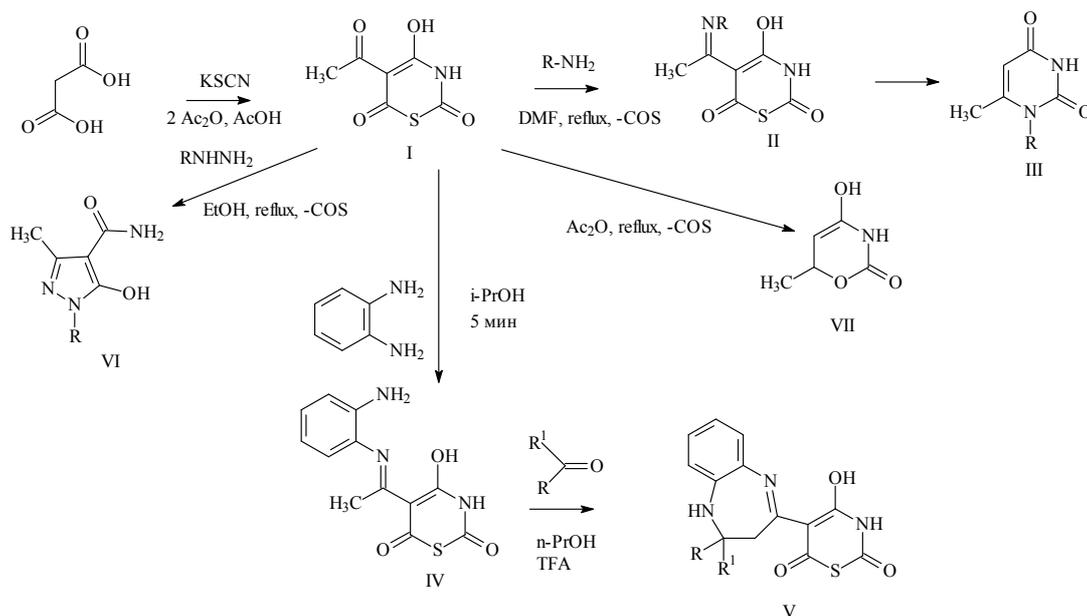
2,4,6-триоксо-1,3-тиазины до сих пор были мало доступны и поэтому их реакции с N-, O- и S-нуклеофилами исследованы лишь на примере родоначального соединения. Недавно мы разработали очень простой и удобный метод синтеза 5-ацил-4-гидрокси-2,6-диоксо-1,3-тиазинов из малоновой кислоты, роданида калия и ангидридов карбоновых кислот в среде соответствующей кислоты. В данной работе приводятся данные об их взаимодействии с некоторыми N-нуклеофилами.

Оказалось, что реакции тиазина (Ia) с первичными аминами в диоксане или спирте даже в присутствии значительного избытка амина и продолжительного кипячения приводят только к основаниям Шиффа (II). В более жёстких условиях при нагревании смеси тиазина (I) с аминами или основаниями Шиффа (II) в ДМФА с хорошим выходом образуются исключительно 1-замещённые 6-метилурацилы (III) без примеси 3-замещённых изомеров.

Этот метод можно использовать и для синтеза ациклических аналогов N<sup>1</sup>-нуклеозидов 6-метилурацила из тиазина (I) и полигидроксиалкил- и -арилкил-аминов.

Взаимодействие тиазина (I) с одним эквивалентом о-фенилендиамина в мягких условиях приводит к образованию соответствующего основания Шиффа (IV), которое реагирует с альдегидами и кетонами в пропаноле, в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты, либо в уксусной кислоте, с образованием 4-гидрокси-5-(2-замещённых-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепин-4-ил)-2Н-1,3-тиазин-2,6-дионов (IV).

Реакция тиазина (I) с гидразин-гидратом или монозамещёнными гидразинами в кипящем этаноле приводит к 1-замещённым-3-метил-4-карбамоилпиразолонам (VII).



При нагревании его в уксусном ангидриде в течение часа образуется 6-метил-1,3-оксазиндион-2,4 (VIII), который обычно синтезируют из N,N-диметилмочевины и дикетена или ацетоуксусного эфира.

УДК 543:615.214:547.466.3+547.745

Т.И. Ярыгина, В.А. Дубовик, Г.П. Вдовина, Л.М. Ганичева

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Использование УФ спектрофотометрии в анализе новых производных гамма-аминомасляной кислоты

Новые производные гамма-аминомасляной кислоты – гаммоксин (Г) и мефебут (М) – обладают широким спектром фармакологического действия [2,3,5] и рекомендованы к клиническим испытаниям. В связи с этим нами проводятся исследования по изучению физико-химических свойств данных соединений и разработке методов их стандартизации. Целью настоящей работы явилось исследование возможности использования УФ спектрофотометрии в качественном и количественном анализе Г и М.

Исследования проведены на образцах соединений, полученных в *Российском государственном педагогическом университете им. А.И. Герцена* (г. Санкт-Петербург). Сняты спектры поглощения Г и М в диапазоне 220-330 нм в воде, этаноле, растворах кислоты хлороводородной и натрия гидроксида (0,01 моль/л) на спектрофотометре СФ-26. Концентрация Г во всех растворах составила 0,001%, М – 0,05%.

Поглощение Г и М в УФ области обусловлено  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходами бензольного хромофора. УФ спектры М характеризуются интенсивной полосой поглощения и В-полосой малой интенсивности, имеют чётко выраженные экстремумы в области длин волн 257-258 нм (табл. 1). Колебательная структура, характерная для спектра бензола, в спектре М выражена менее отчётливо. Характеристики полос поглощения соединения незначительно отличаются от характеристик полос поглощения бензола [4] (в растворе натрия гидроксида (0,01 моль/л) наблюдается гиперхромный эффект).

Наличие в структуре Г гидроксильной и карбоксильной групп приводит, по-видимому, к внутримолекулярному взаимодействию, в частности образованию водородных связей, и перераспределению электронной плотности, в результате чего происходят значительные изменения спектра. Максимальная длина волны поглощения наблюдается при 250 нм, интенсивность поглощения резко увеличивается ( $\epsilon \sim 11000$ ). Вероятно, это связано с появлением дополнительной полосы поглощения  $\pi \rightarrow \pi^*$  электронного перехода, которая перекрывает характерную В-полосу ароматического хромофора. Растворители не оказывают существенного влияния на характер спектра Г.

По УФ спектрам поглощения Г и М рассчитаны оптические характеристики: удельный ( $E_{1\text{см}}^{1\%}$ ) и молярный ( $\epsilon$ ) коэффициенты поглощения, полуширина полосы поглощения ( $\Delta\nu_{1/2}$ ), фактор асимметрии ( $\rho$ ), интегральная

интенсивность ( $\int \varepsilon(\nu)d\nu$ ), сила осциллятора ( $f$ ), момент электронного перехода ( $\mu$ ), которые дают более полное представление о спектрах поглощения и позволяют различать вещества с близкой химической структурой [4].

Величины полуширины полос поглощения имеют достаточные значения, что обуславливает воспроизводимость и правильность определения.

Значения интегральной интенсивности полос поглощения изучаемых соединений составляют  $0,47 \times 10^6 - 0,53 \times 10^8$ , момент перехода  $7,3 \times 10^{-9} - 0,7 \times 10^{-9}$  и показывает полное количество энергии, затраченное на электронные переходы. Сила осциллятора полос спектров поглощения находится в пределах 0,002-0,23, что подтверждает существование  $\pi \rightarrow \pi^*$  электронных переходов при поглощении света исследуемыми соединениями. Электронные переходы в молекулах М являются запрещёнными, о чем свидетельствует очень малая величина (0,002) силы осциллятора [4]. Оптические параметры электронных спектров поглощения Г и М, имеющие различные значения, позволяют их использовать для дополнительной идентификации веществ.

**Таблица 1 – Максимумы поглощения и значения молярного коэффициента поглощения ( $\varepsilon$ ) изучаемых соединений**

Соединение	Растворитель							
	Вода		Спирт этиловый		Раствор кислоты хлороводородной (0,01 моль/л)		Раствор натрия гидроксидной (0,01 моль/л)	
	$\lambda$ , нм	$\varepsilon$	$\lambda$ , нм	$\varepsilon$	$\lambda$ , нм	$\varepsilon$	$\lambda$ , нм	$\varepsilon$
Мефебут	257	176	258	175	257	178	258	207
Гаммоксин	250	11353	248	11863	250	1089	250	11122

Анализ электронных спектров Г и М показал наличие максимумов поглощения в их водных растворах в доступной области измерений, что позволило нам использовать собственное поглощение соединений в разработке спектрофотометрического метода количественного определения.

Для проверки подчинения растворов исследуемых соединений закону Бугера-Ламберта-Бера готовили ряд растворов точной концентрации в интервале 2-19 мкг/мл для Г, 100-900 мкг/мл для М. В качестве растворителя и раствора сравнения использовали воду. Измеряли оптическую плотность приготовленных растворов при максимальной длине волны на спектрофотометре СФ-26 и строили график зависимости оптической плотности от концентрации. Зависимость оптической плотности от концентрации веществ была аппроксимирована линейным уравнением с помощью метода наименьших квадратов. Полученные уравнения с высоким уровнем достоверности и адекватности описывают экспериментальные данные, которые показывают, что растворы исследуемых соединений подчиняются основному закону светопоглощения в указанных выше пределах концентраций, коэффициенты корреляции равны 1,000.

Предел обнаружения (чувствительность) изучаемых соединений определяли расчётным методом [1,4], используя цифровые данные молярных и удельных коэффициентов светопоглощения, приняв за  $A_{\min}$  0,01. Результаты исследований приведены в табл. 2.

**Таблица 2 – Пределы обнаружения изучаемых соединений спектрофотометрическим методом**

Соединение	Показатели поглощения		Предел обнаружения $C_{\min} \times 10^6$	
	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$\varepsilon$	г/мл	моль/л
Гаммоксин	490	11353	0,204	0,881
Мефебут	7,7	176	13	56,8

Изучаемые соединения рекомендуются к применению в медицинской практике в виде таблеток, в состав которых входит ряд вспомогательных веществ, таких как лактоза, глюкоза, метил и оксиметилпропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, крахмал, магния стеарат. Поэтому нами проведены исследования по проверке способности данных вспомогательных веществ поглощать свет в области аналитических длин волн Г и М. С этой целью готовили растворы вспомогательных веществ в воде в концентрации, превышающей их концентрацию в фотометрируемых растворах таблеток примерно в 10 раз, и измеряли оптическую плотность при аналитической длине волны действующих веществ.

Исследования показали, что растворимые в воде вспомогательные вещества оптической плотностью при аналитической длине Г и М не обладают ( $A < 0,005$ ). Мешающее влияние нерастворимых вспомогательных ве-

ществ (крахмал, магния стеарат) предложено устранять путём фильтрования анализируемых растворов через фильтры «Владипор».

На основании проведённых исследований разработаны методики спектрофотометрического анализа таблеток Г 0,25 г, покрытых оболочкой, и таблеток М 0,3 г. Содержание изучаемых соединений в граммах в одной таблетке рассчитывали способом сравнения со стандартом. В качестве стандартного образца (СО) использовали Г и М, отвечающие требованиям проектов НД на субстанции соединений.

Таблица 3 – Результаты анализа таблеток изучаемых соединений спектрофотометрическим методом

Содержание вещества в 1 таблетке, г	Таблетки гаммоксина 0,25	Таблетки мефебута 0,30
Требование проекта ФС	0,238-0,262	0,285-0,315
Результаты анализа (пяти серий) $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	0,253±0,0045	0,298±0,0029
	0,256±0,0017	0,297±0,0023
	0,244±0,0016	0,298±0,0021
	0,246±0,0036	0,298±0,0053
	0,253±0,0021	0,297±0,0020

Относительная погрешность среднего результата в модельных смесях не превышает ±1,09%. Отклонения в массе действующего вещества в экспериментально изготовленных таблетках находятся в пределах допустимых норм (табл. 3).

Таким образом, для анализа Г и М в таблетках может быть использован спектрофотометрический метод. Данный способ рекомендован для включения в проекты НД.

#### Выводы

1. Изучены спектры поглощения Г и М в диапазоне 220-330 нм в воде, этаноле, растворах кислоты хлороводородной и натрия гидроксида (0,01 моль/л).
2. По УФ спектрам поглощения Г и М рассчитан ряд оптических характеристик, которые дают более полное представление о спектрах поглощения и позволяют различать вещества с близкой химической структурой.
3. Изучены возможности применения спектрофотометрического метода в количественном определении Г и М. Оптимальным растворителем является вода. Основной закон светопоглощения соблюдается в интервале концентраций Г – 2-19 мкг/мл, М – 100-900 мкг/мл, коэффициенты корреляции равны 1,000.
4. Исследована способность вспомогательных веществ таблеток поглощать свет в области аналитических длин волн Г и М. Наполнители таблеток не мешают определению действующих веществ.
5. Разработаны методики количественного определения Г и М в таблетках. Относительная ошибка среднего результата в модельных смесях не превышает ±1,09%. Отклонения в массе действующего вещества в экспериментально изготовленных таблетках находятся в пределах допустимых норм.

#### Библиографический список

1. Булатов, М.И. Практическое руководство по фотометрическим и спектрофотометрическим методам анализа / Булатов М.И., Калинин И.П. - Л., 1976. - 376 с.
2. Ковалев, Г.В. ГАМК-ергическая система и регуляция кровообращения / Г.В. Ковалев, И.Н. Тюренков // Фармакология и токсикология. - 1986. - Т. 49, № 3. - С. 11-32.
3. Ковалева, Е.Л. Изучение психотропной активности (влияние на память и обучение) и механизма действия новых производных ГАМК: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Е.Л. Ковалева. - Волгоград, 1984.
4. Свердлова, О.В. Электронные спектры в органической химии / О.В. Свердлова. - Л. Химия, 1973. - 248 с.
5. Тюренков, И.Н. Фармакологическое исследование вазоактивных свойств аналогов гамма-аминомасляной кислоты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Н. Тюренков. - Казань, 1987.

**Фармакологическое  
исследование биологически  
активных соединений**

УДК 615.31:547.854'856].012.015

А. Дж. Алькаф, И.П. Кодониди, С.А. Кулешова, Т.А. Лысенко, М.Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение некоторых фармакологических показателей производных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4

Фармакологические исследования синтезированных нами производных 1,3-диазина (4-оксопиримидина и хиназолинона-4) ставили целью определение класса их безопасности и дальнейшее скрининг-тестирование некоторых видов биологической активности.

«Острую» токсичность изучали методом Кербера [1]. Тест-системой служили мыши обоего пола весом 18-24 г. Исследуемые вещества вводили животным в виде суспензии с твином внутривенно. Регистрировали количество погибших в течение двух недель животных, а также изменения в их общем состоянии, поведении, двигательной активности, физиологических показателях.

Таблица 1 – Результаты определения «острой» токсичности N-арилсульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4

Вещество	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Класс токсичности
QPhD	1900	V (практически нетоксично)
QPhSN	2800	V (практически нетоксично)
BisQPhD	3800	VI (безвредно)
PDMSLNA	2400	V (практически нетоксично)
PDMD	4800	VI (безвредно)

В табл. 1 представлены итоговые результаты LD<sub>50</sub>, рассчитанные по формуле:  $LD_{50} = LD_{100} \cdot \sum DZ/n$ , где n – число животных в группе (равно 6); Z – показатель разницы между количеством погибших животных при использовании двух соседних доз; D – показатель разницы между количеством двух соседних доз.

Изучение «острой» токсичности N-арилсульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4 показало, что они относятся по классификации К.К. Сидорова к веществам V и VI классов токсичности, то есть являются практически нетоксичными и безвредными. Наиболее безопасны для здоровья человека вещества PDMD и BisQPhD [2].

Скрининг-тестирование некоторых видов фармакологической активности проводили в соответствии с результатами прогнозирования биологической активности компьютерной программой PASS.

Антигипоксическое действие производных пиримидина определяли на мышах, по продолжительности их жизни в герметично закрытом сосуде без доступа воздуха. Критерием смерти животных служило прекращение дыхательных движений и судорог [1]. Исследуемые вещества вводили однократно в дозе 50 мг/кг за час до тестирования в виде мелкодисперсных суспензий, стабилизированных твином 20. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Антигипоксическая активность N-арилсульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4, мин (M±m)

№ п/п	Исследуемый объект	Продолжительность жизни
1	Физиологический раствор	86,0±11,0
2	Пирацетам 100 мг/кг	107,6±4,8
3	Вещество QPhSN 50 мг/кг	151,5±19,5*#
4	Вещество QPhD 50 мг/кг	153,0±2,5*#
5	Вещество PDMSLNa 50 мг/кг	178,5±28,2*#
6	Вещество BisQPhD 50 мг/кг	214,5±32,5*#
7	Вещество PDMD 50 мг/кг	85,0±5,0

Примечание: \* – изменения достоверны по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ ; # – изменения достоверны по сравнению с пирацетамом,  $p < 0,05$ .

Продолжительность жизни мышей контрольной группы составила 86,0±11,0 мин. Пирацетам увеличивает этот показатель на 25%. Изучаемые вещества удлиняют жизнь на 76,2; 77,9; 107,6; 149,4% (QPhSN, QPhD, PDMSLNa, BisQPhD соответственно) по отношению к контролю.

В сравнении с препаратом-стандартом пирарцетамом исследуемые вещества оказывают более выраженное антигипоксическое действие: QPhSN – на 40,8%; QPhD – на 42,2%; PDMSLNa – на 65,9%; BisQPhD – на 99,3%.

Противовоспалительную активность синтезированных производных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4 изучали на модели асептического отека на белых крысах весом 180-220 г обоего пола линии Wistar [3,4].

Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в виде суспензии с твином 20. Асептический отёк создавали путём субплантарного введения флогогенного агента (каолин). Критерием противовоспалительного действия веществ являлась величина отёка лапки крысы, которую определяли по объёму вытесняемой жидкости. Вещества вводили профилактически и с целью лечения.

Контрольной группе вводили физиологический раствор, группе сравнения – раствор диклофенака-натрия, дозу которого соотнесли с известной дозой для человека.

**Таблица 3 – Динамика изменения величины отёка на фоне синтезированных N-арилсульфопроизводных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4, Δ% (M±m)**

Исследуемый объект	Исходный объём, мл	Δ% через 4ч	Δ% через 24ч	Δ% через 48ч
Контроль	0,99±0,08	99,80±6,30	82,80±11,10	69,80±5,00
Диклофенак-натрий	0,97±0,06	87,16±11,00	64,86±16,27	60,42±12,44
1. QPhS	0,90±0,04	57,86±6,86* <sup>#</sup>	60,76±10,62	31,10±7,27*
2. PDMS	1,00±0,03	41,36±8,51* <sup>#</sup>	55,94±8,50	31,50±9,88*
3. QPhSN	1,03±0,04	50,06±18,88*	60±12,08	25,86±4,77* <sup>#</sup>
4. PDMD	0,96±0,05	55,96±11,00*	75,68±11,48	54,98±14,78
5. QPhD	0,99±0,05	35,98±6,91* <sup>#</sup>	25,9±8,14*	15,94±9,27* <sup>#</sup>
6. BisQPhD	0,96±0,05	50,64±19,08*	46,26±10,80*	22,64±2,65* <sup>#</sup>

Примечание: \* – изменения достоверны по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ ; # – изменения достоверны по сравнению с пирарцетамом,  $p < 0,05$ .

Вещества QPhS, PDMS, QPhSN, PDMD, QPhD, BisQPhD оказывают достоверное противоотёчное действие в сравнении с контролем.

Относительно диклофенака-натрия величина отёка через 4 часа достоверно ниже на фоне QPhD, PDMS, QPhS. Через 48 часов выраженное противовоспалительное действие, достоверное по сравнению с диклофенаком-натрия, наблюдали при введении QPhSN, QPhD, BisQPhD. Вещество PDMD величину отёка снижало, но достоверно только через 4 часа по отношению к контрольным данным и не достоверно к препарату сравнения.

Таким образом, синтезированные производные 4-оксопиримидина и хиназолинона-4 с лабораторными шрифтами QPhD, QPhSN, BisQPhD, PDMSLNa, PDMD являются безопасными веществами. Вещества BisQPhD, PDMSLNa, QPhD, QPhSN обладают антигипоксической активностью, в той или иной степени превышающей действие препарата пирарцетам.

Вещества QPhSN, QPhD, BisQPhD оказывают выраженное противовоспалительное действие, превосходящее эффект препарата диклофенак-натрия.

#### **Библиографический список**

1. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М., 2000. – 352 с.
2. Сидоров, К.К. О гармонизации отечественных и международных классификаций острой токсичности химических соединений / К.К. Сидоров // Токсикологический вестник. – 2004. - № 6 (ноябрь-декабрь). – С. 2-3.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – 398 с.
4. Тринус, Ф.П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф.П. Тринус. - Киев: Здоровье, 1975. - С. 204-231.

УДК 541. 124. 7 + 615. 276

**К.В. Андрюков, О.Б. Кремлёва, Л.М. Коркодинова, О.В. Сидоренко, Л.Г. Марданова**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### **Количественные соотношения констант ионизации и противовоспалительного действия в ряду амидов N-ацил5-бром (3,5-дибром) антраниловых кислот**

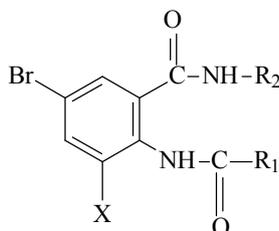
Исследование количественного соотношения структура-активность (КССА), позволяющее проводить целенаправленный синтез новых соединений с определённым видом биологической активности [1], на данный момент является одним из перспективных направлений в фармации. Сложность данной проблемы определяет широкий спектр физико-химических параметров как экспериментально определяемых, так и теоретически рас-

считываемых, которые могут быть использованы в методе КССА. Корреляционная зависимость физико-химических свойств, найденных экспериментально, с биологической активностью в ряду производных N-замещённых антралиловых кислот отражена в работе [2].

Целью данной работы является установление количественной зависимости между экспериментально определёнными константами ионизации и противовоспалительным действием в ряду амидов N-ацил 5-бром(3,5-дибром) антралиловых кислот. Константы ионизации играют существенную роль при интерпретации механизма действия лекарственных веществ. Так, ионизация может способствовать избирательности действия, влияя на адсорбцию на поверхности рецепторов [3].

Опыты по определению противовоспалительного действия (ПВД) соединений проводили на белых крысах массой 150-220 г на модели острого воспалительного отёка, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% раствора каррагинена [4]. В каждой опытной группе было по 6 крыс. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия. Исследуемые соединения (50 мг/мл) и диклофенак натрия (10 мг/мл) вводили внутривентрально за 1 ч до введения каррагинена в виде суспензии в 1% крахмальной слизи и вычисляли процент торможения отёка к контролю. Контрольным животным вводили внутривентрально эквивалентное количество 1% крахмальной слизи. Оценку противовоспалительного действия проводили через 4 ч после введения флоггенного агента. Данные по противовоспалительной активности представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Константы ионизации и противовоспалительная активность (ПВД<sub>эксп</sub>, ПВД<sub>расч</sub>) амидов N-ацил 5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот



№	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ПВД <sub>эксп</sub> , %	pKa (KOH)	pKa (HClO <sub>4</sub> )	ПВД <sub>расч</sub> , %
I	H	H	H	43,75	7,85	11,59	41,48±3,3
II	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	61,66	4,75	14,04	60,80±3,3
III	H	CH <sub>2</sub> Cl	H	44,95	5,82	12,57	48,89±3,3
IV	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	38,75	7,30	11,04	38,76±3,3
V	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	65,65	5,61	12,99	51,88±3,3
VI	H	2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	46,34	7,70	11,59	41,63±3,3
VII	H	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	46,15	7,87	12,29	45,75±3,3
VIII	H	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	58,40	6,45	13,87	57,94±3,3
IX	H	2-COOHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	59,95	6,95	14,03	58,86±3,3
X	Br	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	47,85	7,82	13,04	50,70±3,3
XI	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	44,60	7,62	11,74	42,75±3,3
XII	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	37,10	6,70	12,84	50,12±3,3
XIII	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	42,60	8,75	11,39	39,90±3,3
XIV	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	53,50	6,65	12,79	49,89±3,3
XV	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	33,1	6,85	11,79	43,25±3,3
XVI	H	CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	...	5,70	13,84	58,34
XVII	H	CH <sub>2</sub> Cl	NH <sub>2</sub>	...	5,40	13,98	59,70
XVIII	H	CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	...	5,60	13,52	55,98

В амидах N-ацил 5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот (табл. 1) есть две ионогенные группы: амидная и NH-ацильная группы антралиловой кислоты. Поэтому в зависимости от условий среды они проявляют как кислотные, так и основные свойства. Это позволяет определять показатели констант кислотности (pKa) и основности (pK<sub>b</sub>).

Кислотные свойства соединения I определяются атомом водорода в амидной группе. У амидов (II-XVIII) они обусловлены атомом водорода аминогруппы в ацильном фрагменте. В процессе ионизации в щелочной среде (KOH) они теряют протон, превращаясь в сопряжённое основание (схема 1).

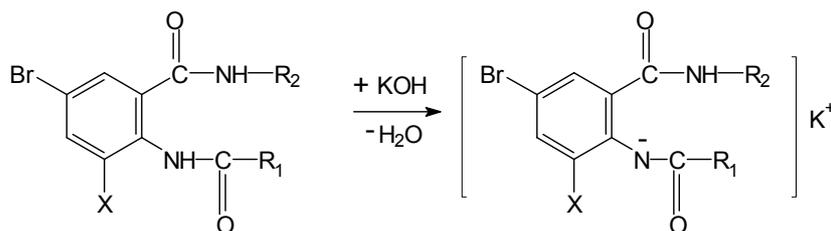


Схема 1

В кислой среде протонирование амида 5-бромантраниловой кислоты (I) происходит по атому кислорода амидной группы, а не по атому азота, так как частичный отрицательный заряд на атомах кислорода выше, чем на атомах азота.

Протонирование амидов II-XVIII, содержащих две карбонильные группы, происходит по атому кислорода ацильной группы, а не по атому кислорода амидной группы из-за перераспределения электронной плотности в молекулах соединений, вследствие чего в кислой среде следует ожидать образование карбониевого катиона, переходящего затем в аммониевый (схема 2).

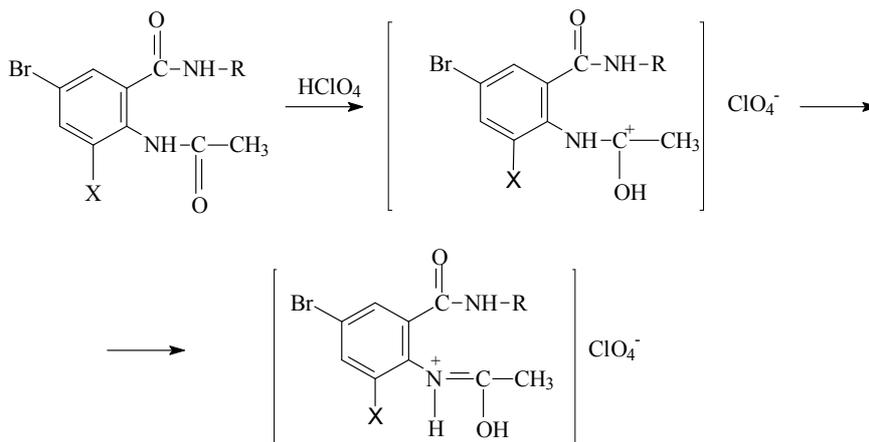


Схема 2

Схемы ионизации амидов N-ацил 5-бром(3,5-дибром) антраниловых кислот в щелочной и кислой средах составлены с учётом величины зарядов на атомах азота, кислорода и водорода (в электронных единицах), которые были рассчитаны полуэмпирическим методом РМ 3.

Экспериментально найденные величины показателей констант кислотности рКа и основности рКв амидов (I-XVIII), определённые потенциометрическим титрованием в среде спирта этилового с помощью универсального иономера ЭВ-70 по методу потенциалов полунейтрализации [5], отражены в табл. 1. Для удобства обсуждения значения рКв пересчитаны в значения рКа с учётом константы автопротолиза спирта этилового рКs=18,54.

Наибольшая степень ионизации наблюдается у амидов (II, V, VIII-X, XIV, XVI-XVIII), у которых кислотные и основные свойства выражены достаточно сильно. Наиболее слабо ионизировано соединение XIII.

С целью установления количественной связи «структура – активность» с помощью программы *Microsoft Excel* были найдены корреляционные уравнения 1-3 (табл. 2), связывающие lg ПВД со способностью амидов N-ацил 5-бром (3,5-дибром) антраниловых кислот I-XV к ионизации. В табл. 2 R – коэффициент корреляции между экспериментальными значениями lg ПВДэксп и рассчитанным lg ПВДрасч, найденный по соответствующему регрессионному уравнению; S – среднеквадратичное отклонение; F – критерий Фишера, свидетельствующий о значимости регрессии; N – количество объектов исследования.

Таблица 2 – Корреляционные уравнения связи противовоспалительной активности (ПВД) с константами ионизации исследованных соединений

№	Уравнение	R	S	F	N
1	$\lg \text{ПВД} = 1,984 - 0,044\text{pKa}$	0,520	0,047	14,14	15
2	$\lg \text{ПВД} = 0,884 + 0,063\text{pKв}$	0,731	0,002	4,19	15
3	$\lg \text{ПВД} = 0,970 - 0,006\text{pKa} + 0,06\text{pKв}$	0,733	0,010	2,41	15

Для построения математической модели использовался метод Хэнча [1]. Зависимости  $\lg$  ПВД от констант ионизации достаточно удовлетворительно описываются линейными однопараметровыми уравнениями 1, 2 и двухпараметровым уравнением 3. Согласно всем корреляционным уравнениям ПВД усиливается с увеличением способности амидов к ионизации как в кислой, так и в щелочной средах. Так, амиды II, V, VIII-X, XIV проявляют хорошо выраженное ПВД, тогда как активность остальных соединений значительно ниже.

Из трёх полученных уравнений регрессии зависимость 3 является наиболее значимой, так как учитывает константы основности и кислотности соединений. При этом оно имеет достаточно простой вид и хорошие статистические характеристики. По данному уравнению рассчитаны прогнозируемые значения ПВД<sub>расч</sub>, приведённые в табл. 1.

Сравнение противовоспалительной активности амидов N-ацил 5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот с показателями констант ионизации (pKa, pKв) по уравнению 3 показало, что между ними имеется удовлетворительная линейная зависимость со средним значением ошибки вычисления ПВД 3,3% при 15 объектах исследования. Представляло интерес проверить пригодность полученного корреляционного уравнения для прогнозирования ПВД в ряду замещённых амидов N-ацил 5-бромантралиловых кислот. С этой целью выбраны замещённые амиды N-хлорацетил 5-бромантралиловой кислоты, соединения (XVI-XVIII). По регрессионному уравнению рассчитано предполагаемое ПВД<sub>расч</sub> (табл. 1), которое составило соответственно 58,34, 59,7 и 55,98%. По данным расчётам можно предположить, что эти соединения будут обладать выраженным ПВД. Эти соединения были синтезированы, доказана их структура, определены значения pKa и pKв вышеуказанными методами.

Рассчитанные по корреляционному уравнению 3 величины ПВД<sub>расч</sub> соединений (I-XV) не обнаруживают значительного отклонения от экспериментального ПВД, определённого на лабораторных животных.

Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования ПВД в ряду амидов N-ацилзамещённых антралиловых кислот.

#### Библиографический список

1. Хэнч, К. Об использовании количественных соотношений структура – активность (КССА) при конструировании лекарств: Обзор / К. Хэнч // Хим.-фармац. журн. – 1980. – Т. 15, № 10. – С. 15-30.
2. Коркодинова, Л.М. Константы ионизации амидов N-замещённых антралиловых кислот в изучении связи структура – активность / Л.М. Коркодинова // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 45-47.
3. Оганесян, Э.Т. Связь структура-активность в ряду флавоноидов VIII. Константа ионизации в корреляционном анализе / Э.Т. Оганесян // Хим.-фармац. журн. – 1991. – Т. 6, № 10. – С. 52-54.
4. Тринус, Ф.П. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ / Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Кондратюк В.И. – М., 1971. – С. 16.
5. Крешков, А.П. Кислотно-основное титрование в неводных растворах / Крешков А.П., Быкова Л.Н., Казарян Н.А. – М.: Химия, 1967. – С. 63-66.

УДК 615.322:582.242:547.458].015.07:543

**В.Г. Беликов, Е.А. Калашникова, А.В. Крикова, Г.А. Терзян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Фотометрическое и фармакологическое изучение полисахаридов, выделенных из чаги

С целью исследования полисахаридов, содержащихся в чаге, было проведено их извлечение из сырья, определение количественного содержания гравиметрическим и фотометрическим методами, а также изучение противовоспалительного и ранозаживляющего действия.

Выделение полисахаридов проводили по схеме Н.К. Кочеткова и М. Sinnera [1]. Содержание фракций определяли гравиметрически. Фракция водорастворимых полисахаридов составила 3%, пектиновых веществ – 0,05%, фракция гемицеллюлозы А – 1%, а гемицеллюлозы Б – 1,5%.

Для фармакологического изучения была выделена сумма полисахаридов – сначала получали водное извлечение из сырья, сгущали его, обрабатывали несколько раз хлороформ – бутанольной смесью и осаждали полисахариды 96% этиловым спиртом. Далее проводили фотометрическое определение выделенных полисахаридов – навеску растворяли в воде, добавляли кислоту серную концентрированную и 0,2% раствор резорцина.

Измерение интенсивности окраски проводили спектрофотометрически при длине волны 490 нм с использованием в качестве раствора сравнения смеси, содержащей 1 мл воды очищенной, 1 мл 0,2% раствора резорцина и 5 мл кислоты серной концентрированной [2]. Содержание полисахаридов рассчитывали по калибровочному графику, построенному для стандартных растворов глюкозы, так как она в тех же условиях имеет максимум 490 нм. Содержание полисахаридов составило 6% (относительная погрешность определения  $\pm 2,4\%$ ).

Изучение противовоспалительной активности проводили согласно [3]. Полисахаридный комплекс, выделенный из чаги, вводился в дозе 500 и 50 мг/кг перорально на протяжении восьмисуточного опыта. Контрольным животным вводили воду очищенную в адекватном объеме. Противовоспалительная активность наиболее ярко проявлялась у животных, которым перорально вводили полисахаридный комплекс, выделенный из чаги, в дозе 500 мг/кг. Достоверных различий в контрольной группе и в группе, которой вводили полисахаридный комплекс в дозе 50 мг/кг, в ходе эксперимента выявлено не было (табл. 1).

**Таблица 1 – Характеристика противовоспалительной и ранозаживляющей активности полисахаридного комплекса, выделенного из чаги, мг (M $\pm$ m)**

Противовоспалительная активность				Влияние полисахаридного комплекса на процесс заживления ожоговой раны		
Группы животных	Кол-во определений	Экссудация	Пролиферация	Площадь раны в весовых единицах		
				2 <sup>е</sup> сутки	8 <sup>е</sup> сутки	15 <sup>е</sup> сутки
Контроль (вода очищенная)	6	85,5 $\pm$ 11,4	18,2 $\pm$ 5,7	5,1 $\pm$ 0,9	4,5 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 1,1
Животные, получавшие полисахаридный комплекс в дозе 500 мг/кг	6	54,2 $\pm$ 8,0*	34,0 $\pm$ 6,6*	4,7 $\pm$ 1,0	3,4 $\pm$ 0,6#	2,0 $\pm$ 0,5#
Животные, получавшие полисахаридный комплекс в дозе 50 мг/кг	6	79,4 $\pm$ 10,0	19,0 $\pm$ 7,0	5,3 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 1,2

Примечания: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; # – достоверно относительно контроля.

При изучении ранозаживляющей активности полисахаридного комплекса, выделенного из чаги, на модели термического повреждения кожи у белых крыс в области спины выстригали шерстяной покров площадью 4 см<sup>2</sup> и с помощью плоскодонной круглой пробирки площадью 2 см<sup>2</sup>, разогретой до 100°C, контактным способом под легким эфирным наркозом создавали ожоговое повреждение. Время экспозиции составляло 20 секунд. Динамику поверхности ожогового повреждения оценивали по площади раны гравиметрическим методом. Результаты ожогового повреждения оценивали на 2<sup>е</sup> и 8<sup>е</sup>, 15<sup>е</sup> сутки [4]. Под влиянием полисахаридного комплекса в дозе 500 мг/кг ускорялся процесс заживления экспериментальной ожоговой раны. В среднем процесс протекал быстрее на 2-3 дня. При пероральном введении полисахаридного комплекса в дозе 50 мг/кг достоверных отклонений от контрольных групп животных отмечено не было, более того, у экспериментальных животных раны гноились и корка отошла на 17 день (табл. 1).

Таким образом, были выделены полисахариды из сырья чаги, проведено их фракционирование, фотометрическим методом определено количественное содержание суммы полисахаридов, а гравиметрическим – содержание различных фракций. Установлено, что в дозе 500 мг/кг полисахаридный комплекс проявляет выраженную противовоспалительную активность и ускоряет процесс заживления экспериментальной ожоговой раны.

#### Библиографический список

1. Химия углеводов / Под ред. Н.К. Кочеткова. – М., 1967. – 560 с.
2. Асатиани, В.С. Биохимическая фотометрия / В.С. Асатиани. – М.: Изд. АН СССР, 1957. – 836 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М., 2000. – 395 с.

УДК 615.322(451.16.012:582.776.6).015

**Н.И. Богаевская, М.В. Мазурина, О.В. Бобылев, Н.В. Постникова, А.А. Сяйлес**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Сравнительная оценка антибактериального действия извлечений из некоторых видов семейства кипрейные

Антимикробные лекарственные средства растительного происхождения несут в себе полезное сочетание воздействия на патогенный возбудитель с одновременным благоприятным влиянием на биологические процес-

сы макроорганизма. Поэтому поиск и разработка таких средств остаётся актуальной проблемой. Растения семейства кипрейные широко применяются в народной медицине и гомеопатии как противовоспалительные, ранозаживляющие, смягчительные, успокаивающие и другие средства. Их используют для лечения туберкулёза, респираторных инфекций, воспалительных заболеваний органов пищеварения. Для ряда растений выявлена антибактериальная активность в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных культур и микобактерий. Многие виды растений этого семейства произрастают на Северном Кавказе, кроме того, некоторые виды культивируются как декоративные растения [1].

Целью нашей работы явилась сравнительная оценка антибактериального действия различных извлечений из некоторых видов растений сем. кипрейные.

Для исследования были получены спиртовые и водные извлечения из следующих видов растений: *Epilobium montanum* – кипрей горный (надземная часть), *Epilobium algidum* – кипрей холодный (надземная часть) и *Oenothera biennis* – энотера двулетняя (надземная часть и цветы), содержащие в своем составе, по данным ранее проведенных исследований, полифенольные соединения [2].

Спиртовые извлечения получали исчерпывающим экстрагированием воздушно-сухого сырья спиртом этиловым 60% на водяной бане в колбе с обратным холодильником. Затем экстракт упаривали до 1/3 первоначального объёма, отфильтровывали от балластных веществ, растворитель удаляли в выпарительной чашке и полученный остаток сушили до постоянной массы в сушильном шкафу. Для приготовления водных извлечений измельчённое растительное сырьё заливали водой комнатной температуры в соотношении 1:10, настаивали в инфундирном аппарате при частом помешивании в течение 30 минут. Затем охлаждали при комнатной температуре, процеживали, растворитель удаляли выпариванием, полученный остаток сушили в сушильном шкафу. Таким образом были получены следующие сухие извлечения: из *Epilobium montanum* (надземная часть) – спиртом этиловым 60% (1); из *Epilobium algidum* (надземная часть) – водой очищенной (2); из *Oenothera biennis* (надземная часть) – спиртом этиловым 60% (3); из *Oenothera biennis* (надземная часть) – водой очищенной (4); из *Oenothera biennis* (цветы) – спиртом этиловым 60% (5).

Определение антибактериальной активности извлечений проводили методом диффузии в агар (способ «колодцев») по отношению к 12 тест-культурам. Метод основан на оценке угнетения роста тест-микроорганизмов определёнными концентрациями испытуемого средства [3].

Оценка результатов проводилась по диаметру зон задержки роста вокруг «колодца», включая диаметр самого «колодца»: отсутствие зоны задержки роста – испытуемая культура не чувствительна к данной концентрации препарата; диаметр зоны задержки роста 10 мм – умеренная чувствительность культуры к данной концентрации препарата; диаметр зоны задержки роста более 10 мм – высокая чувствительность испытуемой культуры к данной концентрации препарата. В качестве контроля использовали спирт этиловый 60%, который не давал задержки роста микроорганизмов вследствие быстрого испарения и последующего отсутствия в питательных средах.

Результаты определения антибактериальной активности извлечений представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Антибактериальная активность различных извлечений из видов семейства кипрейные\*

Объект исследования	Диаметр зоны задержки роста тест-культур микроорганизмов, мм											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	20	18	19	22	16	18	19	20	21	19	20	19
2	21	20	19	22	14	12	14	12	19	11	12	10
3	16	—	16	13	11	11	13	12	10	11	13	16
4	—	—	—	—	7	10	10	17	18	10	15	17
5	—	7	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\*Примечание: используемые тест-культуры: 1. *Staphylococcus aureus* (209); 2. *Staphylococcus aureus* (Макаров); 3. *Staphylococcus aureus* (Type); 4. *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 5. *Escherichia coli* 675; 6. *Escherichia coli* 055; 7. *Escherichia paracoli*; 8. *Salmonella typhimurium*; 9. *Shigella flexneri* 266; 10. *Shigella sonnei*; 11. *Bacillus subtilis* L<sub>2</sub>; 12. *Bacillus anthracoides* – 96.

Из приведённых в табл. 1 данных следует, что наибольшей антибактериальной активностью в отношении всех культур обладают спиртовое извлечение из *Epilobium montanum* (надземная часть) и водное извлечение из *Epilobium algidum* (надземная часть). Достаточно выражен эффект антимикробного действия водного извлечения из *Oenothera biennis* (надземная часть). Водное извлечение из *Oenothera biennis* (надземная часть) обладает выраженной антимикробной активностью в отношении эшерихий и споровых культур. Спиртовое извлечение из *Oenothera biennis* (цветы) не оказывает антибактериального действия.

Проведённые исследования свидетельствуют о возможности более углублённого исследования извлечений из *Epilobium montanum*, *Epilobium algidum* и *Oenothera biennis* с целью получения новых средств антимикробного действия.

#### **Библиографический список**

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Hydrangeaceae-Haloragaceae*. - Л.: Наука, 1987. - С. 326.
2. Богаевская, Н.И. Особенности качественного и количественного состава флавоноидных соединений растений рода энотера / Н.И. Богаевская, В.А. Бандюкова // Тезисы докладов V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. - Таллин, 1987. - С. 16-17.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное сырьё / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - С. 210.

УДК 615.322'451.16.015: 612.337-084

**Н.И. Богаевская, Ю.А. Огурцов, А.А. Сяйлев**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Влияние экстрактов из энотеры двулетней (*Oenothera biennis*) и кипрея горного (*Epilobium montanum*) на тонус и перистальтику гладкой мускулатуры тонкого кишечника**

Заболевания желудочно-кишечного тракта часто сопровождаются явлениями атонии мускулатуры органов этой системы. Атония кишечника может привести к развитию диспептических явлений, вызывать нарушение пищеварения, всасывания питательных веществ и витаминов, изменению микрофлоры. Одной из проблем является также послеоперационная атония кишечника, связанная с применением наркотических средств и оперативными вмешательствами на кишечнике, желудке. При этом в хирургии для восстановления перистальтики используется прозерин (список А), который обладает большим количеством побочных эффектов.

В связи с этим выявление и изучение веществ, стимулирующих двигательную активность кишечника, является весьма актуальной проблемой.

Целью исследования было изучение влияния экстракта из энотеры двулетней (*Oenothera biennis*) и кипрея горного (*Epilobium montanum*) на тонус гладкой мускулатуры кишечника.

Для исследования были взяты трава и цветы энотеры двулетней и трава кипрея горного.

Из цветов и травы были приготовлены водные, спиртово-водные и спиртовые экстракты. Спиртовые извлечения получили исчерпывающим экстрагированием воздушно-сухого сырья спиртом этиловым 60% в колбе с обратным холодильником, экстракт упаривали, отфильтровывали, растворитель удаляли в выпарительной чашке, а полученный остаток доводили до постоянной массы в сушильном шкафу. Водно-спиртовые извлечения получали следующим способом: сырьё после спирта 60% повторно исчерпывающе экстрагировали водой, экстракты объединяли, удаляли растворитель и полученный остаток доводили до постоянной массы в сушильном шкафу. Водные извлечения получали из воздушно-сухого сырья, экстрагированием водой, экстрагент удаляли, полученный остаток сушили в сушильном шкафу до постоянной массы.

Опыт проводили на изолированном участке тонкого кишечника крысы. Фрагмент кишечника помещали в физиологический раствор Рингера-Локка и инкубировали в течение 10 минут. Сокращения кишки регистрировали с помощью фотоэлектрического датчика и отображали на движущейся ленте с помощью механографа. Для выявления эффекта экстракты из кипрея горного и энотеры двулетней вводили в физиологический раствор, омывающий кишечник, постепенно увеличивая концентрацию от 0,01 до 0,1 с шагом 0,01%. Наиболее ярко выраженные изменения тонуса мускулатуры кишечника наступали при достижении конечной концентрации 0,1%, которая и была использована в дальнейшем. Было проведено четыре серии опытов. В первой серии опытов исследовали влияние спиртового экстракта из энотеры двулетней (*Oenothera biennis* L.) на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки (рис. 1).

Во второй серии опытов было выявлено влияние экстракта из цветков энотеры двулетней (водный, после спирта этилового 60%) на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки (рис. 2).

В третьей серии опытов исследовали влияние спиртового экстракта из травы кипрея горного (*Epilobium montanum*) на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки (рис. 3).

В четвёртой серии опытов было выявлено влияние экстракта из кипрея горного (водный, после спирта этилового 60%) на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки (рис. 4).

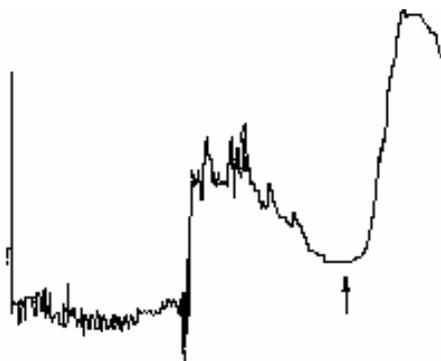


Рисунок 1 – Влияние экстракта из энотеры двулетней на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки



Рисунок 2 – Влияние экстракта из цветов энотеры двулетней (водный, после спирта 60%) на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки

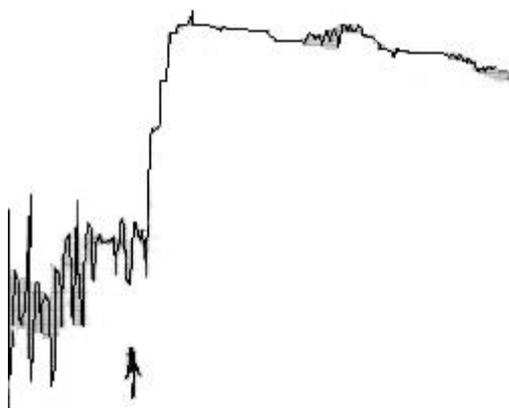


Рисунок 3 – Влияние спиртового экстракта из кипрея водного на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки

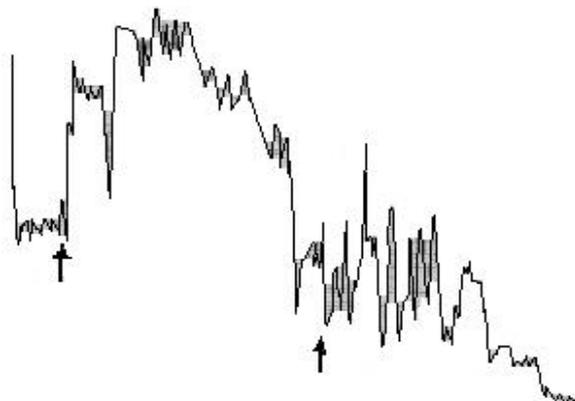


Рисунок 4 – Влияние экстракта из кипрея водного (водный, после спирта 60%) на тонус гладкой мускулатуры интактной кишки

**Вывод:** экстракты (водные, водно-спиртовые и спиртовые) из энотеры двулетней (*Oenothera biennis* L.) и кипрея горного (*Epilobium montanum*) стимулируют двигательную активность, а при повторном введении и перистальтику тонкого кишечника, и поэтому их применение целесообразно при: диабетическом гастропорезе, состояниях после ваготомии (перерезание блуждающего нерва), хроническом гастроэзофагальном рефлюксе, при псевдонепроходимости кишечника, двигательной недостаточности желудка и кишечника различной этиологии.

#### Библиографический список

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. - Л.: Наука, 1987. – С. 326.
2. Флора СССР. - М.-Л.: Изд. Академии Наук СССР, 1941. – Т. X. –673 с.
3. Огурцов, Ю.А. Влияние экстракта из ясменника ручейного на тонус и перистальтику мускулатуры кишечника / Ю.А. Огурцов, М.А. Оганова, Е.Ф. Кульбеков // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник науч. трудов. - Пятигорск, 2005. - Вып. 60. – С. 398.

УДК 615.322

**В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Изучение противовоспалительной активности вероники длиннолистной (*Veronica longifolia* L.)

Вероника длиннолистная – *Veronica longifolia* L. – многолетнее травянистое растение семейства норичниковые (Scrophulariaceae), издавна и широко применяется в народной медицине в качестве антисептического, диуретического, антибактериального, релаксирующего, отхаркивающего средства. Настой из травы вероники длиннолистной нашёл применение при головных болях и неврозах [3].

Целью работы явилось изучение противовоспалительной активности настоя травы вероники длиннолистной. Объектом исследования служила измельчённая воздушно-сухая трава вероники длиннолистной, заготовленная в Курской области в 2003-2004 году в период массового цветения растения.

Оценку противовоспалительного действия изучаемых водных извлечений проводили в соответствии с методическими рекомендациями по исследованию противовоспалительных препаратов влияющих на разные стадии процесса воспаления [2].

Эксперименты проводили в соответствии с установленными документами «Об утверждении правил лабораторной практики» (МЗ РФ, приказ № 267 от 19 июня 2003 г.), *Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies* (FDA, 21 CFR Part 58, 22.12.1978), *OECD Principles on Good Laboratory Practice* (OECD, ENV/ MC/ CHEM (98) 17, 1977)

Настой из травы вероники длиннолистной готовили в соотношении 1:10 по ГФ XI [1]. В качестве экссудативного воспаления использовали методику образования воспалительного отёка лапы мышей вследствие субплантарного введения 0,1 мл 2,5% водного раствора формалина [4]. О выраженности воспалительного отёка су-

дили по приросту веса воспалённых лапок, который определяли по разнице в весе между воспалёнными и невоспалёнными лапками; о противовоспалительном действии – по разнице между величиной отёка лапок, вызванного формалином у контрольных животных и получавших исследуемый препарат.

Антипролиферативные свойства изучали на модели «ватной гранулёмы» у беспородных белых крыс массой 180-220 г [4]. Массу образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массой высушенной гранулёмы и массой имплантированного ватного шарика.

Антифлогистическую активность настоев в дозе 1 г/кг (в пересчёте на сухое сырьё) определяли при моделировании локальной воспалительной реакции с помощью ксилы на кроликах-альбиносах массой 2,0-2,5 кг [5]. Показателем проницаемости капилляров служило время появления на коже сине-окрашенных пятен и их диаметр. По разнице во времени появления пятен и их диаметру до и после введения препарата судили о его действии на проницаемость капилляров.

При изучении антиэкссудативной активности на модели формалинового отёка установлено, что введение настоя травы вероники длиннолистной приводит к уменьшению величины отёка лапы ( $14,00 \pm 0,66$ ) по сравнению с контролем ( $21,67 \pm 2,43$ ) на 35,39%.

При определении пролиферативной активности в контрольной группе животных вес грануляционной ткани составил  $140,55 \pm 8,1$  мг. Эта величина нами принята за 100%. В остальных сериях опытов под влиянием исследуемого препарата величина грануляционной ткани по сравнению с контрольными данными была меньше ( $51,75 \pm 6,63$ ). Исследование влияния на пролиферативный компонент воспаления выявило, что исследуемый препарат замедляет фазу пролиферации на 63,18% по сравнению с контролем.

Влияние настоя вероники длиннолистной на проницаемость капилляров у кроликов показало, что при его введении увеличивается латентный период проявления пятен окрашивания ( $6,14 \pm 0,43$  мин) по сравнению с контролем ( $3,73 \pm 0,25$  мин), а также уменьшается их диаметр до ( $1,09 \pm 0,04$  см) по сравнению с контролем ( $1,83 \pm 0,12$  см). Анализ полученных данных говорит об уменьшении сосудистой проницаемости для трипановой сини при введении настоя вероники длиннолистной, что является свидетельством наличия капилляроукрепляющего действия как одного из механизмов противовоспалительной активности исследуемых препаратов.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - 400 с.
2. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. - М., 2005.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Carifoliaceae – Plantaginaceae / Под ред. П.Д. Соколова. - Л.: Наука Ленинградское отделение, 1990. - С. 173-182.
4. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. - М., 1986. - Ч. 6. - С. 51-66.
5. Ойвин, И.А. О роли фибрина в механизме сосудистой проницаемости / И.А. Ойвин, В.И. Ойвин, В.П. Балуда // Бюллетень экспериментальной биологии. - 1962. - Т. 54, № 10. - С. 45-47.

УДК 615.31'32:633].015.035.4

**Л.И. Бутенко, А.Л. Казаков, А.П. Шемберова, Е.В. Кожарская, А.В. Подсадняя**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Оценка содержания биологически активных веществ новых ФПП для лечебно-профилактических целей

Пищевые продукты питания используют для восполнения затрат энергии человека. Оценка калорийности по белкам, жирам и углеводам не всегда соответствует биологической ценности продукта. В ряде случаев эта оценка зависит от содержания других групп химических соединений, влияющих на различные функции организма человека. Содержание этих групп биологически активных веществ в продуктах питания в настоящее время, как правило, не регламентируется.

Целью нашего исследования являлась разработка методов тестирования новых функциональных продуктов питания (ФПП) направленного действия.

Были получены композиции на основе различных пищевых растений с добавлением лекарственных. Все компоненты, составляющие предлагаемые композиции, являются известными продуктами питания или зарегистрированными лекарственными средствами. Химический состав питательных и биологически активных веществ в каждом компоненте известен [1].

Все продукты питания содержат различные классы углеводов. Наиболее ценными в плане биологической активности являются пектиновые соединения. Пектины обладают лечебными свойствами и применяются при расстройствах пищеварительного тракта (гастроэнтериты, диарея), уменьшают потерю воды организмом, ускоряют свертывание крови, связывают многие яды, замедляют выделение из организма кислоты аскорбиновой,

инсулина, антибиотиков, снижают содержание холестерина в крови, влияют на обмен желчных кислот, обеспечивают пролонгированное действие многих лекарственных веществ. Пектин связывает стронций, кобальт, радиоактивные изотопы. Большая часть пектинов не переваривается и не всасывается в организме, а выводится из него вместе с вредными веществами. Пектины улучшают пищеварение, снижают процессы гниения в кишечнике и выводят ядовитые продукты обмена, образующиеся в самом организме; способствуют выработке в кишечнике витаминов группы В, особенно В<sub>12</sub>, жизнедеятельности и росту полезных микроорганизмов в кишечнике, выведению излишнего количества холестерина.

Пектины в свою очередь подразделяются на водорастворимые и протопектины. Для извлечения растворимых пектинов мы использовали экстракцию холодной водой с последующим осаждением ацетоном. Для выделения протопектинов – экстракцию смесью растворов 0,5% оксалата аммония и щавелевой кислоты (1:1) с последующим осаждением ацетоном. Количественное определение проводили гравиметрическим методом.

В использованных композициях основная масса ингредиентов содержит каротиноиды. Каротиноиды обладают мощным антиоксидантным действием. В то же время каротиноиды являются эффективными профилактическими средствами против онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, защищают от действия радиации. Количественное определение каротиноидов проводили гравиметрическим методом по известной методике [2].

Зная химический состав биологически активных соединений, отвечающих за определённый вид фармакологического действия, можно прогнозировать физиологическую активность или влияние на определённые функции организма этих композиций.

#### **Композиция № 1:**

*Свекла 2,5 сублиматический порошок  
Яблоки 2,5 сублиматический порошок  
Капуста 2,0 сублиматический порошок  
Плоды шиповника 15 мл водный экстракт  
Люцерна трава 15 мл водный экстракт  
Вода до 50 мл*

Все компоненты данной композиции богаты пектинами и каротиноидами, поэтому тестирование было проведено по пектинам и каротиноидам. Установлено, что композиция № 1 содержит: ВРПС (водорастворимые полисахариды) – 0,66%, пектин – 0,02%, каротиноиды – 0,2%.

#### **Композиция № 2:**

*Капуста 3,0 сублиматический порошок  
Морковь 2,0 сублиматический порошок  
Зверобой трава 15 мл водный экстракт  
Подорожник 15 мл водный экстракт  
Крыжовник 20 мл водный экстракт*

Композиция № 2 также тестировалась по пектинам и каротиноидам. Установлено, что композиция № 2 содержит: ВРПС – 0,27%, пектин – 0,31%, каротиноиды – 0,2%.

Вывод: доказано, что за биологическую активность полученных композиций отвечают пектины и каротиноиды.

#### **Библиографический список**

1. *Пищевая химия / Под ред. А.П. Нечаева. - СПб.: ГИОРД, 2001. – 580 с.*
2. *Ветров, П.П. Определение содержания липофильных веществ и суммы каротиноидов в растительном сырье / П.П. Ветров., С.В. Гарная, Л.Г. Долганенко // Хим.-фармац. журн. – 1989. – Т. 23, № 3 – С. 23.*

УДК 615.28.015.076.7

**М.В. Гаврилин, Е.Ю. Благоразумная, Е.В. Симонян, Л.Н. Дуккардт,  
Н.В. Благоразумная, Е.И. Хартюнова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Изучение антимикробной активности препаратов бактерицида**

Одной из актуальных задач ветеринарии и фармации является поиск новых антимикробных средств, обладающих комплексным биоцидным действием, т.е. активных в отношении вирусов, бактерий и грибов. В качестве бактерицидных веществ, используемых в нашей стране и за рубежом, всё больше применяют четвертичные аммониевые соединения, к которым относится бактерицид.

Установлено, что бактерицид обладает выраженной антимикробной активностью в отношении патогенных микроорганизмов [1]. Поэтому перед нами стояла задача определения активности его 16 готовых препаратов:

«Брокарсепт-50 арома» (1), «Брокарсепт-70» (2), «Брокарсепт-50» (3), «Брокарсепт-70 арома» (4), «Алкабак-50» (5), «Бактерицид-70 арома» (6), «Бактерицид-70» (7), «Бактерицид-60» (8), «Алкабак-50 арома» (9), «Алкабак-70» (10), «Алкабак-70 арома» (11), «Трисепт» (12), «Трисепт арома» (13), «Бактер-60 арома» (14), «Глюбак» (15), «Пербаксан» (16), отличающихся природой галогеноводородных кислот. Некоторые из этих препаратов содержат ароматизаторы.

Для определения антимикробной и антигрибковой активности готовили 0,2 и 0,1% растворы препарата в воде, и далее использовали метод серийных разведений на стандартной культуре [2,3]. С учётом фактического содержания действующего вещества рассчитаны значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) для 16 испытуемых образцов. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты определения минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной концентрации

№	Концентрация, мкг/мл	Ps. aeruginosa		St. aureus		E. coli		Candida albicans		Asp. Niger	
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
1	10 <sup>8</sup>	74,50	149,0	37,25	74,50	37,25	74,50	2,32	4,65	4,65	9,31
	10 <sup>5</sup>	37,25	74,50	18,62	37,25	18,62	37,25	1,61	2,32	2,32	4,65
	10 <sup>3</sup>	18,62	37,25	9,31	18,62	9,31	18,62	0,58	1,61	1,61	2,32
2	10 <sup>8</sup>	67,80	135,60	67,80	135,60	67,80	135,60	2,12	4,24	4,24	8,48
	10 <sup>5</sup>	33,90	67,80	33,90	67,80	33,90	67,80	1,06	2,12	2,12	4,24
	10 <sup>3</sup>	16,95	33,90	16,95	33,90	16,95	33,90	0,53	1,06	1,06	2,12
3	10 <sup>8</sup>	63,60	127,20	31,80	63,60	63,60	127,20	1,99	3,98	3,98	7,96
	10 <sup>5</sup>	31,80	63,60	15,90	31,80	31,80	63,60	0,99	1,99	1,99	3,98
	10 <sup>3</sup>	15,90	31,80	7,95	15,90	15,90	31,80	0,50	0,99	0,99	1,99
4	10 <sup>8</sup>	78,20	156,40	78,20	156,40	39,11	78,20	2,44	4,89	4,89	9,78
	10 <sup>5</sup>	39,11	78,20	39,11	78,20	19,55	39,11	1,22	2,44	2,44	4,89
	10 <sup>3</sup>	19,55	39,11	19,55	39,11	9,78	19,55	0,61	1,22	1,22	2,44
5	10 <sup>8</sup>	85,70	171,40	85,70	171,40	85,70	171,40	2,68	5,36	5,36	10,71
	10 <sup>5</sup>	42,85	85,70	42,85	85,70	42,85	85,70	1,34	2,68	2,68	5,36
	10 <sup>3</sup>	21,42	42,85	21,42	42,85	21,42	42,85	0,67	1,34	1,34	2,68
6	10 <sup>8</sup>	65,90	131,80	65,90	131,80	65,90	131,80	2,06	4,12	4,12	8,24
	10 <sup>5</sup>	32,95	65,90	32,95	65,90	32,95	65,90	1,03	2,06	2,06	4,12
	10 <sup>3</sup>	16,47	32,95	16,47	32,95	16,47	32,95	0,51	1,03	1,03	2,06
7	10 <sup>8</sup>	77,00	154,00	77,00	154,00	77,00	154,00	2,41	4,81	4,81	9,63
	10 <sup>5</sup>	37,50	77,00	37,50	77,00	37,50	77,00	1,20	2,41	2,41	4,81
	10 <sup>3</sup>	19,25	37,50	19,25	37,50	19,25	37,50	0,60	1,20	1,20	2,41
8	10 <sup>8</sup>	62,50	125,0	31,25	62,50	62,50	125,0	1,95	3,91	3,91	7,81
	10 <sup>5</sup>	31,25	62,50	15,63	31,25	31,25	62,50	0,98	1,95	1,95	3,91
	10 <sup>3</sup>	15,63	31,25	7,81	15,63	15,63	31,25	0,49	0,98	0,98	1,95
9	10 <sup>8</sup>	82,90	165,80	41,45	82,90	82,90	165,80	2,60	5,18	5,18	10,36
	10 <sup>5</sup>	41,45	82,90	20,73	41,45	41,45	82,90	1,29	2,60	2,60	5,18
	10 <sup>3</sup>	20,73	41,45	10,36	20,73	20,73	41,45	0,65	1,29	1,29	2,60
10	10 <sup>8</sup>	109,0	218,0	109,0	218,0	54,50	109,0	3,41	6,81	6,81	13,63
	10 <sup>5</sup>	54,50	109,0	54,50	109,0	27,25	54,50	1,70	3,41	3,41	6,81
	10 <sup>3</sup>	27,25	54,5	27,25	54,5	13,62	27,25	0,85	1,70	1,70	3,41
11	10 <sup>8</sup>	65,30	130,60	32,65	65,30	32,65	65,30	2,04	4,08	4,08	8,16
	10 <sup>5</sup>	32,65	65,30	16,33	32,65	16,33	32,65	1,02	2,04	2,04	4,08
	10 <sup>3</sup>	16,33	32,65	8,16	16,33	8,16	16,33	0,51	1,02	1,02	2,04
12	10 <sup>8</sup>	84,60	169,2	42,30	84,60	42,30	84,60	2,64	5,29	5,29	10,58
	10 <sup>5</sup>	42,30	84,60	21,15	42,30	21,15	42,30	1,32	2,64	2,64	5,29
	10 <sup>3</sup>	21,15	42,30	10,58	21,15	10,58	21,15	0,66	1,32	1,32	2,64
13	10 <sup>8</sup>	135,80	271,60	67,90	135,80	67,90	135,80	4,24	8,49	8,49	16,98
	10 <sup>5</sup>	67,90	135,80	33,95	67,90	33,95	67,90	2,12	4,24	4,24	8,49
	10 <sup>3</sup>	33,95	67,90	16,97	33,95	16,97	33,95	1,06	2,12	2,12	4,24
14	10 <sup>8</sup>	116,40	232,8	58,20	116,40	58,20	116,40	3,64	7,28	7,28	14,55
	10 <sup>5</sup>	58,20	116,40	29,1	58,20	29,1	58,20	1,82	3,64	3,64	7,28
	10 <sup>3</sup>	29,10	58,20	14,55	29,10	14,55	29,10	0,91	1,82	1,82	3,64

№	Концентрация, мкг/мл	Ps. aeruginosa		St. aureus		E. coli		Candida albicans		Asp. Niger	
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
15	10 <sup>8</sup>	74,50	149,00	74,50	149,00	37,25	74,50	2,33	4,66	4,66	9,32
	10 <sup>5</sup>	37,25	74,50	37,25	74,50	18,63	37,25	1,16	2,33	2,33	4,66
	10 <sup>3</sup>	18,63	37,25	18,63	37,25	9,31	18,63	0,58	1,16	1,16	2,33
16	10 <sup>8</sup>	73,40	146,8	73,40	146,8	36,70	73,40	2,29	4,58	4,58	9,16
	10 <sup>5</sup>	36,70	73,40	36,70	73,40	18,35	36,70	1,15	2,29	2,29	4,58
	10 <sup>3</sup>	18,35	36,70	18,35	36,70	9,18	18,35	0,57	1,15	1,15	2,29

Как следует из данных табл. 1, изученные ветеринарные формы бактерицида отличаются по антибактериальной активности, но обладают одинаковой антигрибковой активностью. Максимальная антимикробная активность установлена для «Бактерицид-60» и минимальная для «Трисепт арома».

Следует отметить, что бактерицид обладает одинаковой активностью в отношении тест-культур, что свидетельствует о широком спектре действия и возможности расширенного применения в ветеринарии.

#### **Библиографический список**

1. Изучение антимикробной активности бактерицида / М.В. Гаврилин, Е.В. Симонян, Е.Ю. Благоразумная и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 314-316.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.Г. Фисенко. – М.: ЗАО «Ремедиум», 2000. – С. 264-273.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.

УДК 615.451.015

**Г.С. Гутенева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение иммуномодулирующего действия пенных коктейлей у животных после стресса и гипокинезии**

Для обеспечения высокого фармакологического эффекта при применении иммуномодулирующих лекарственных средств возникает проблема повышения их биологической доступности, направленного транспорта и улучшения органолептических свойств. Ранее было установлено преимущество пенных систем доставки с густым экстрактом корня солодки (ГЭКС) перед их водными растворами (Т.Г. Красова, И.А. Муравьев, Л.Е. Старокожко, 1988; И.А. Муравьев, Л.Е. Старокожко, З.Д. Хаджиева, 1989; 1992). Для приготовления коктейлей интрагастрального назначения в качестве дисперсионной среды использовался кислород (Л.Е. Старокожко с соавт., 1991; И.А. Муравьев, Л.Е. Старокожко, З.Д. Хаджиева, 1993).

Целью нашего исследования явилось изучение эффектов воздействия пенных систем доставки разного газового состава как самостоятельно, так и с неоселеном на иммунную систему животных после стресса и гипокинезии.

Эксперименты проведены на 64 крысах линии Вистар массой 200-250 г. Модель сочетанной патологии – эмоциональный стресс и гипокинезию вызывали у крыс путём гиподинамии в изолированных клетках на свету в течение недели. Животным после этого проводили курсовое введение пенных коктейлей как самостоятельно, так и с неоселеном в течение 10 дней. Исследовались показатели клеточного и гуморального иммунитета у крыс. Полученные результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

После стресса и гипокинезии у крыс в крови наблюдалось снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов (на 24,2 и 7,0% соответственно) по сравнению с интактными животными. После вскрытия отмечено незначительное увеличение относительной массы сердца и уменьшение масс селезёнки, почек и надпочечников. Гуморальное звено иммунной системы исследовали с помощью подсчёта относительного количества антителообразующих клеток (АОК) в селезёнке у крыс. Введение в кислородный коктейль неоселена привело к стимулированию процессов антителообразования, что способствовало хронизации процесса (рис. 1).

Применение углекислых и азотных пенных коктейлей, содержащих неоселен, привело к снижению количества АОК, достигая при этом уровня интактных животных.

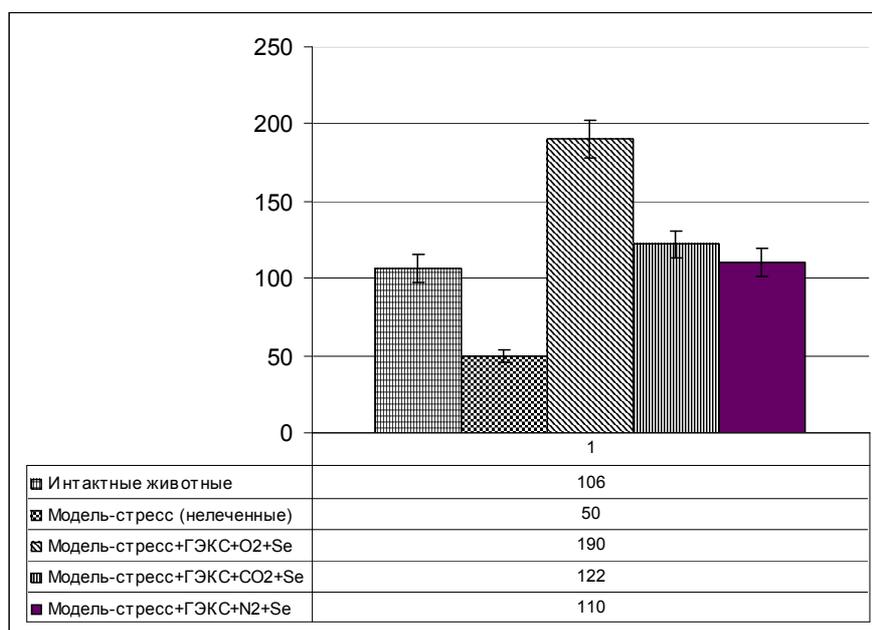


Рисунок 1 – Влияние пенных коктейлей, содержащих неоселен, на количество АОК в селезенке у крыс

Таким образом, применение углекислых и азотных пенных систем доставки, содержащих антиоксидант – неоселен, способствовало нормализации процесса.

#### Библиографический список

1. Иммунологические методы / Под ред. Н. Фримеля. - М.: Мир, 1986. - 365 с.
2. Красова, Т.Г. Исследования по изготовлению пенных лекарственных систем на основе препаратов солодкового корня / Т.Г. Красова, Л.Е. Старокожко, И.А. Муравьев // *Материалы симпозиума по изучению и использованию солодки в народном хозяйстве*. - Ашхабад, 1988. - С. 113-115.
3. Муравьев, И.А. Перспективы использования препаратов солодки в пенных лекарственных формах / И.А. Муравьев, Л.Е. Старокожко, З.Д. Хаджиева // *Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными фармацевтическими свойствами*. - Харьков, 1989. - С. 109-110.
4. Муравьев, И.А. Пенные лекарственные формы с препаратами корня солодки / И.А. Муравьев, Л.Е. Старокожко, З.Д. Хаджиева // *Фармация*. - 1992. - № 5. - С. 60-62.

УДК 615.322:577.151.085:613.393-099

Е.Г. Доркина, Э.Т. Оганесян, Е.О. Сергеева, Е.П. Парфентьева, И.В. Скульте, Е.С. Ващенко, Я.И. Биляч, О.М. Шаренко, О.А. Андреева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Изменение некоторых биохимических показателей у крыс при остром алкогольном отравлении и действии биофлавоноидов

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка действия гесперидина, диосмина, флавицина и кверцетина на некоторые биохимические показатели при остром алкогольном отравлении у крыс.

Гесперидин – 7-О-рамноглюкозид гесперитина (5,7,3'-тригидрокси-4'-метоксифлавонон) – выделяли из кожуры цитрусовых, диосмин – 7-О-рамноглюкозид диосметина (5,7,3'-тригидрокси-4'-метоксифлавонон) – из *Vicia tanuifolia (variabilis) Roth*, флавицин – смесь 7-О-ксилозил – (III) и 7-О-арабинозилглюкозидов диосметина – из *Vicia truncatula*. Идентификацию соединений проводили при помощи ТСХ, БХ, УФ и ИК спектроскопии. Эксперимент проводили на белых беспородных крысах массой 170-190 г, находившихся на стационарном режиме вивария. Контрольным крысам в течение 7 дней вводили спирт этиловый в дозе 7,5 мл на 1 кг массы тела животного внутривентриально в виде 33% водного раствора 2 раза в сутки. Гесперидин, диосмин, флавицин и кверцетин в дозах 100 мг/кг вводили крысам опытных групп перорально за 5 дней до и затем на фоне введения

спирта этилового. Контрольные животные получали *per os* такой же объём растворителя. Забой животных проводили путём декапитации через сутки после последнего введения.

В сыворотке крови определяли активности следующих ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАт) – по методу Reitman S. и Frankel S., щелочной (ЩФ) фосфатазы (КФ) – по методу Бессея, Лоури, Брока [1], фосфолипазы А (ФЛ-А) – по скорости гидролиза желточного фосфатидилхолина [2]. Кроме этого, определяли такие показатели липидного обмена, как содержание триглицеридов и фосфолипидов в гомогенате печени, а также содержание гликогена в печени, в качестве показателя углеводного обмена. Количество триглицеридов измеряли по Gottfried S.P., Rosenberg B. [1]. Определение содержания общих фосфолипидов проводили в липидном извлечении из печени, которое готовили по методу Bragdon A.H., 1960 [4], содержание гликогена в печени – по [5]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента.

В результате проведённых исследований установлено, что при остром алкогольном отравлении наблюдалось значительное повышение в сыворотке крови активности следующих ферментов: АлАт (+166%), ФЛ-А (+288%), ЩФ (+101%) (табл. 1). Повышение активности перечисленных индикаторных ферментов является следствием повреждения структуры и нарушения проницаемости клеточных и субклеточных мембран, которые становятся проницаемыми для ряда субстанций, в т.ч. внутриклеточных ферментов.

**Таблица 1 – Влияние лечебно-профилактического введения биофлавоноидов на показатели сыворотки крови у крыс при остром алкогольном отравлении, *n*=5-7**

Показатели	Группы животных					
	Интактные	Контроль	Гесперидин, 100 мг/кг	Диосмин, 100 мг/кг	Флавицин, 100 мг/кг	Кверцетин, 100 мг/кг
АлАт сыв. крови, мккат/л	0,47±0,053	1,25±0,127 <sup>++</sup> +166%	0,49±0,057 <sup>**</sup> -61%	0,50±0,071 <sup>**</sup> -60%	0,46±0,047 <sup>**</sup> -63%	0,52±0,045 <sup>*</sup> -59%
ЩФ сыв. крови, Ед/л	128±6,4	258±32,0 <sup>++</sup> +101%	234±17,7	177±13,0	83±8,4 <sup>+++</sup> -68%	226±14,5
ФЛ-А сыв. крови, Ед/л	353±46,4	1367±319 <sup>++</sup> +288%	589±13,0 <sup>*</sup> -57%	314±12,8 <sup>*</sup> -77%	153±18,0 <sup>*</sup> -89%	266±13,5 <sup>*</sup> -81%
Общий билирубин сыв. крови, мкмоль/л	6,4±0,68	13,4±1,22 <sup>++</sup> +111%	9,1±0,71 <sup>*</sup> -32%	8,4±0,98 <sup>*</sup> -37%	9,5±0,64 <sup>*</sup> -29%	6,6±0,66 <sup>**</sup> -51%

Примечание: <sup>+</sup> – *p*<0,05 в сравнении с интактными животными; <sup>++</sup> – *p*<0,01 в сравнении с интактными животными; <sup>\*</sup> – *p*<0,05 в сравнении с контролем; <sup>\*\*</sup> – *p*<0,01 в сравнении с контролем.

Повреждение мембран, вероятнее всего, связано с усилением перекисного окисления (ПОЛ) фосфолипидов, о чём свидетельствует резкая (почти в 4 раза) активация фосфолипазы А, что, как известно, происходит вслед за активацией ПОЛ и является неотъемлемой частью липидной триады развития повреждения биомембран и цитолитического синдрома, в результате чего в крови повышается активность АлАт,  $\gamma$ -ГТП, ГДГ и др. Вследствие локализации ЩФ в мембране билиарного полюса гепатоцита, повышение её активности в крови является результатом повышения продукции этих ферментов в печени, вызванного затруднением оттока желчи, т.е. повышение активности ЩФ является свидетельством развития синдрома холестаза [3], что подтверждалось наблюдающимся в нашем эксперименте ростом содержания билирубина в сыворотке крови (+111%) (табл. 1).

Основные нарушения в липидном и углеводном обмене, которые наблюдались при остром алкогольном отравлении, суммированы в табл. 2. При этом отмечалось повышение содержания в печени триглицеридов – на 267%, т.е. в 3,7 раза, содержание же фосфолипидов – основных субстратов ПОЛ – было снижено на 43%, вероятно, в результате их переокисления и разрушения фосфолипазой. Снижение содержания фосфолипидов в печени может быть одной из причин нарушения секреции желчи, т.к. для этого процесса необходимы строгие соотношения между всеми компонентами желчной мицеллы (холестерином, лецитином, желчными кислотами и пигментами), что обеспечивает поддержание этих компонентов в растворимом состоянии [3].

Таким образом, при остром алкогольном отравлении у крыс нами выявлена резкая активация фосфолипаз, развитие повреждения и нарушение проницаемости клеточных и субклеточных мембран (синдром цитолиза), снижение содержания в печени фосфолипидов, развитие жирового перерождения, синдрома холестаза, нарушение желчсекреторной и гликогенсберегающей функций печени.

Лечебно-профилактическое введение гесперидина, диосмина, флавицина, кверцетина во многом предотвращало те сдвиги биохимических показателей, которые наблюдались у крыс при остром алкогольном отравлении. Под влиянием всех изученных биофлавоноидов в сыворотке крови отмечались нормализация активности АлАт и содержания общего билирубина, а также полная нормализация содержания триглицеридов в печени, поскольку эти показатели у крыс опытных групп достоверно не отличались от таковых у интактных животных (табл. 1 и 2).

Таблица 2 – Влияние лечебно-профилактического введения биофлавоноидов на показатели липидного и углеводного обмена у крыс при остром алкогольном отравлении, n=5-7

Показатели	Группы животных					
	Интактные	Контроль	Гесперидин, 100 мг/кг	Диосмин, 100 мг/кг	Флавицин, 100 мг/кг	Кверцетин, 100 мг/кг
Триглицериды печени, мкмоль/г	24,2±3,80	88,9±4,50++ +267%	30,7±2,07** -65%	17,6±2,41** -80%	15,2±1,18** -83%	15,7±1,12** -82%
Фосфолипиды печени, мг/г	28,4±2,06	16,2±3,19++ -43%	26,2±3,26	20,7±1,34	30,1±2,40** +86%	20,1±2,66
Гликоген печени, г/кг	18,8±1,8	8,5±0,54++ -55%	11,2±1,35	16,6±1,0** +96%	14,6±1,58* +71%	9,1±2,32

Примечание: + –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными; ++ –  $p < 0,01$  в сравнении с интактными животными; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с контролем.

В отношении же таких показателей, как содержание фосфолипидов в печени и активности ЩФ в сыворотке крови, их полная нормализация наблюдалась только у крыс, получавших флавицин, у крыс же других опытных групп эти показатели достоверно не отличались от контроля. Содержание гликогена в печени нормализовалось у животных, получавших не только флавицин, но и диосмин, но у крыс, получавших гесперидин и кверцетин, количество гликогена в печени достоверно не отличалось от контрольного уровня (табл. 2). Снижение же активности ФЛ-А в сыворотке крови по сравнению с контролем наблюдалось под влиянием всех изученных биофлавоноидов, при этом введение флавицина, диосмина и кверцетина привело к полному восстановлению активности этого фермента до интактного значения, но у крыс, получавших гесперидин, активность ФЛ-А достоверно отличалась от уровня интактных животных, хотя и была ниже, чем в контроле, на 57% (табл. 1).

#### Выводы

1. Острое алкогольное отравление сопровождается активацией фосфолипазы А, развитием цитолиза и холестаза, нарушением показателей липидного обмена и гликогенсберегающей функции печени.

2. Биофлавоноиды при их лечебно-профилактическом введении способствуют нормализации тех нарушенных биохимических показателей, которые выявлены при остром алкогольном отравлении; по эффективности действия их можно расположить в следующем порядке: гесперидин < кверцетин < диосмин < флавицин.

#### Библиографический список

1. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
2. Тужилин, С.А. Метод определения фосфолипазы А в сыворотке крови / С.А. Тужилин, А.И. Сануэнья // Лаб. дело. – 1975. - № 6. – С. 334-335.
3. Хазанов, А.И. Функциональная диагностика заболеваний печени / А.И. Хазанов. – М.: Медицина, 1988. – 302 с.
4. Bragdon A. H., Sunderman P. W., Sunderman F. W. Method of extraction of serum lipids. Lipids and hormones in clinical medicine / Philadelphia-Montreal, 1960. - P. 7-8.
5. Montgomery R. Determination of glycogen // Arch. Biochem. Biophys. – 1957. – Vol. 67, № 2. - P. 378.

УДК 615.32.015:616.13-004.6-092.9

**И.В. Духанина, Ю.К. Василенко, Е.О. Сергеева, Д.С. Лазарян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение противоатеросклеротического и гиполипидемического действия пыльцы-обножки

В качестве фактора риска развития атеросклероза рассматривается повышение уровня перекисного окисления липидов [3], что подтверждается благоприятными результатами использования антиоксидантов в качестве лекарственных средств. С другой стороны, известна роль хронического стресса в патогенезе многих заболеваний, в том числе – атеросклероза, при котором одним из его звеньев служит повышенная перекисная окисляемость липидов, при этом антиоксиданты оказывают протективное действие [1].

В этой связи, отмечая отчетливое влияние пыльцы-обножки на липидный обмен в условиях длительной экспериментальной гиперлипидемии [2], являющейся по существу хроническим стрессом, поставили цель установить в механизме этого действия антиоксидантные и антистрессорные свойства пыльцы, влияние на биомембраны, а также возможный механизм её гипохолестеринемического эффекта. Для этого в процессе развития длительной гиперлипидемии в опытах на белых крысах определяли: диеновые конъюгаты (ДК), активность каталазы, общую антиокислительную активность (АОА) – для суждения об уровне перекисной окисляемости; гемолиз по Ягеру, сорбционную способность ткани аорты – для суждения о состоянии биомембран; массу надпочечников,

содержание в них адреноподобных веществ – для суждения об уровне стресса; желчеотделение, содержание в желчи холестерина и желчных кислот, холято-холестериновый коэффициент, содержание холестерина в сыворотке крови и печени – для суждения о механизме гипохолестеринемического эффекта пыльцы-обножки.

Опыты показали, что курсовой приём пыльцы-обножки в дозе 100 мг/кг в процессе развития длительной гиперлипидемии у белых крыс оказывал отчётливое антиоксидантное действие (табл. 1).

**Таблица 1 – Влияние пыльцы-обножки на показатели пероксидации у белых крыс с длительной гиперлипидемией**

Показатели M±m	Интактные животные	Контроль (физ. р-р)	Опыт (пыльца-обножка)
Каталаза, мкат/л	4,65±0,20	6,56±0,28	9,73±0,56 P <sub>к</sub> <0,001 +43,8%
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	5,29±0,17	11,03±0,36	6,19±0,14 P <sub>к</sub> <0,001 -43,9%
МДА, мкмоль/л	2,59±0,10	5,03±0,19	3,0±0,16 P <sub>к</sub> <0,001 -40,3%
Общая АОА, %	19,81±0,80	17,80±0,10	22,90±1,20 P <sub>к</sub> <0,05 +28,6%
Гемолиз по Ягеру, %	5,00±0,30	12,32±0,82	8,07±0,58 P <sub>к</sub> >0,001 -34,5%
Сорбционная способность ткани аорты, мг/г красителя	4,11±0,09	5,61±0,16	4,74±0,07 P <sub>к</sub> <0,001 -15,5%

*Примечание: P<sub>к</sub> – достоверное различие по отношению к контролю.*

Об этом свидетельствует снижение в сыворотке крови МДА на 40,3% (P<sub>к</sub><0,001), ДК – на 43,9% (P<sub>к</sub><0,001), и увеличение АОА на 28,6% (P<sub>к</sub><0,05) и активности каталазы – на 43,8% (P<sub>к</sub><0,001). Одновременно у животных снижалась масса надпочечников на 9,1% (p<0,001) и содержание в них адреноподобных веществ на 14,3% (p<0,001). Эти результаты свидетельствуют об антистрессорном влиянии пыльцы-обножки.

Антистрессорное и антиоксидантное действие пыльцы-обножки сопровождалось стабилизацией проницаемости биомембран: снизились гемолиз эритроцитов на 34,5% (P<sub>к</sub><0,001) и, что особенно примечательно – сорбционная способность ткани аорты на 15,5% (P<sub>к</sub><0,01).

Таким образом, установленное нами гиполлипидемическое и противоиатеросклеротическое действие пыльцы-обножки в значительной мере можно объяснить наблюдавшимися в процессе развития экспериментальной гиперлипидемии позитивными сдвигами в уровне перекисного окисления липидов, сочетающихся со снижением стрессорности и проницаемости биомембран.

В сложившихся представлениях о патогенетических механизмах формирования атеросклеротического процесса значительную роль отводят холестерину, а точнее – липопротеидам. Одним из путей метаболизации холестерина является его превращение в желчные кислоты, что служит предметом изучения при поиске противоиатеросклеротических средств. В этой связи мы попытались исследовать влияние пыльцы-обножки на степень метаболизации холестерина в желчные кислоты в опытах на интактных белых крысах.

С этой целью после недельного перорального введения пыльцы-обножки в дозе 100 мг/кг определялось в остром опыте по [4] желчеотделение, содержание холестерина и желчных кислот в желчи, холято-холестериновый коэффициент (X/X), а после декапитации животного – содержание холестерина в печени и сыворотке крови. Результаты этих опытов представлены в табл. 2.

**Таблица 2 – Влияние пыльцы-обножки на метаболизм холестерина в желчные кислоты**

Показатели (M±m)	Контроль (физ. р-р)	Опыт (пыльца-обножка)
Количество желчи, мл	0,49±0,03	0,56±0,04 P <sub>к</sub> >0,05 +14,3%
Желчные кислоты, мг%	1001,1±40,6	1160,7±35,2 P <sub>к</sub> <0,05 +15,9%
Холестерин желчи, мг%	45,6±3,1	42,41±3,1 -7,0% P <sub>к</sub> >0,05
Холято-холестериновый коэффициент	22,0±1,93	29,5±1,48 +34,0% P <sub>к</sub> <0,05
Холестерин печени, мг/г	2,72±0,18	2,34±0,17 P <sub>к</sub> >0,05 -13,9%
Холестерин сыворотки крови, ммоль/мл	1,25±0,04	1,05±0,03 P <sub>к</sub> >0,001 -15,0%

*Примечание: P<sub>к</sub> – достоверное различие по отношению к контролю.*

Приведённые данные свидетельствуют о том, что под влиянием приёма пыльцы-обножки уровень желчных кислот в желчи увеличился на 15,9% ( $p < 0,05$ ), уровень холестерина понизился недостоверно на 7,0% ( $p > 0,05$ ) с одновременным ростом холято-холестеринового коэффициента на 34,0% ( $p < 0,05$ ). Параллельно наблюдалось снижение уровня холестерина в сыворотке крови – на 15,0% ( $p < 0,05$ ) и тканях печени (недостоверно) – на 13,9% ( $P_k > 0,05$ ).

Таким образом, можно считать, что одним из путей гипохолестеринемического действия пыльцы-обножки служит усиление метаболизации холестерина в желчные кислоты.

#### **Выводы**

1. Пыльце-обножке свойственна антиоксидантная, антистрессорная, мембраностабилизирующая активность, что способствует процессу нормализации липидного обмена у животных с гиперлипидемией.
2. Гипохолестеринемическое влияние пыльцы-обножки в определённой степени связано с усилением метаболизма холестерина в желчные кислоты.

#### **Библиографический список**

1. Антиоксидательные и гиполлипидемические свойства мексидола и эмоксипина при длительном иммобилизационном стрессе / А.В. Зорькина, Я.В. Костин, В.И. Инчина и др. // *Химико-фармацевтический журнал*. - 1998. - Т. 32, № 5. - С. 3-5.
2. Духанина, И.В. Изучение ангиопротекторной активности пыльцы-обножки / И.В. Духанина, Ю.К. Василенко, Е.О. Паукова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов*. - Пятигорск, 2005. - Вып. 60. - С. 339-341.
3. Карпов, Р.С. Атеросклероз, патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Карпов Р.С., Дудко В.А. - Томск, 1998. - 656 с.
4. Литвинчук, М.Д. Точный и быстрый метод оценки активности желчегонных средств на крысах / М.Д. Литвинчук, З.И. Новосилец // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* - 1980. - № 6. - С. 750-752.

УДК 615.31:547.587.52].015:616.831-005.1-009.1-092.9

**И.Н. Дьякова, Л.Е. Назарова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Влияние кислоты феруловой на поведение крыс в тесте «открытое поле» в условиях ишемии мозга, вызванной билатеральной перевязкой общих сонных артерий**

Важным направлением вторичной нейропротекции при ишемии является антиоксидантная терапия. В экспериментальных исследованиях доказано наличие нейропротективных свойств у препаратов, связывающих свободные радикалы (достоверное уменьшение размеров инфаркта мозга на фоне их применения) [2].

Кислота феруловая, благодаря способности связывать свободные радикалы, обладает кардиопротекторной [3], гепатопротекторной [5] и радиопротекторной [1] активностью. По литературным данным, она проявляет антиагрегантное и противовоспалительное действие [3]. Она подавляет активацию микроглиальных клеток, вызванную введением бета-амилоид-пептида в полость четвертого желудочка [4]. Эти эффекты позволили предположить наличие нейропротективной активности у кислоты феруловой в условиях ишемии головного мозга.

Цель работы: изучить влияние кислоты феруловой на изменение двигательной и исследовательской активности ишемизированных крыс в тесте «открытое поле» в сравнении с поведением животных, не подвергавшихся ишемии мозга.

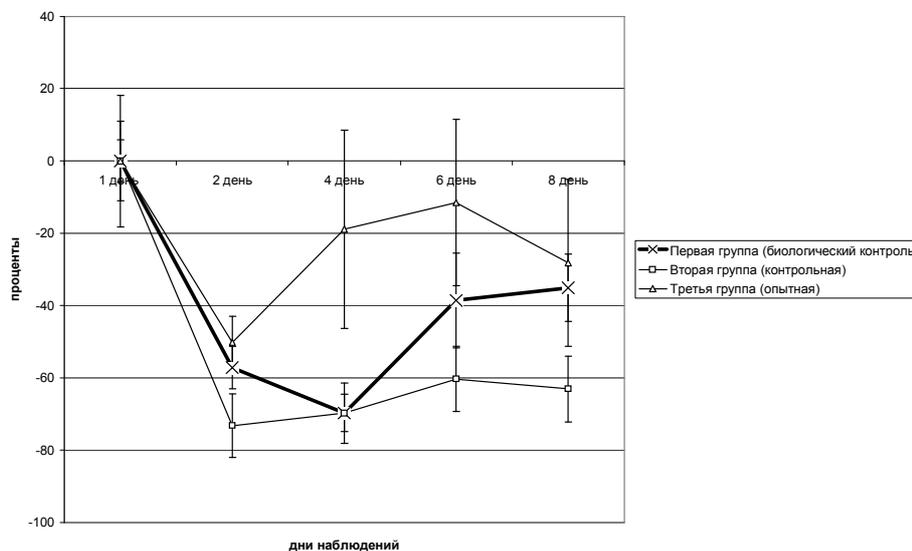
Ишемию мозга создавали путём перевязки общих сонных артерий. В экспериментах были использованы крысы-самцы линии Вистар, массой 170-220 г. Животные были разделены на 3 группы. Первая группа (10 животных) не подвергалась операции по перевязке сонных артерий. Животные второй (12 крыс) и третьей (12 крыс) групп были подвергнуты перевязке сонных артерий.

Животным первой группы вводили в течение четырёх дней физиологический раствор (1 мл) внутривентриально 2 раза в день. Животным второй группы вводили физиологический раствор за 1 час до операции, затем вечером того же дня и в течение последующих трех дней 2 раза в сутки. Животным третьей группы вводили раствор феруловой кислоты в дозе 30 мг/кг в физиологическом растворе (1 мл) через 1 час после операции, затем вечером того же дня и в течение трёх последующих дней 2 раза в сутки.

О скорости восстановления неврологического статуса судили по косвенным данным, полученным в тесте «открытое поле».

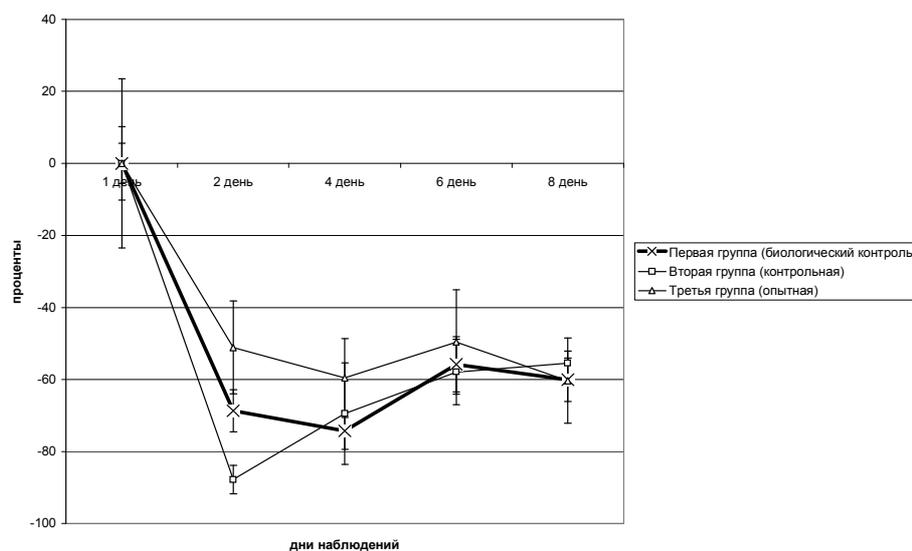
В первой группе наблюдалось снижение двигательной активности на вторые (-57,2%) и четвёртые (-69,7%) сутки; на шестые (-38,6%) и восьмые (-35,1%) сутки количество пересечённых квадратов возрастало, оставаясь ниже исходных значений. Во второй (контрольной) группе этот показатель снижался на вторые (-73,2%) сутки и оставался (на восьмые сутки -63,1%) ниже исходного значения, изменяясь за период наблюдений незначительно. В третьей группе (опытной) изменение двигательной активности выражено менее всего. Так, на вторые

сутки произошло снижение данного показателя (-50,2%), а затем его увеличение до -28,2% на восьмые сутки (рис. 1).



**Рисунок 1 – Изменение двигательной активности**

Исследовательская активность также снижалась во всех группах. Однако её максимальное снижение во второй группе произошло на вторые сутки, а в первой (биологический контроль) и третьей (опытной) группах – только на четвёртые сутки. На шестые сутки во всех группах наблюдалось увеличение исследовательской активности, а на восьмые сутки в первой и третьей группах – её незначительное снижение (рис. 2).



**Рисунок 2 – Изменение исследовательской активности**

Так как поведение крыс первой группы отражает степень заинтересованности животных в новой для них обстановке, то поведение крыс, подверженных операции, следует рассматривать как способность формировать

и удерживать информацию о новых впечатлениях в сравнении с первой группой, однако учитывая физиологическое состояние после операции.

Двигательная активность крыс в третьей группе остается выше, чем в первой и второй группах. Однако на шестой и восьмой день показатели третьей группы достоверно не отличаются от показателей первой группы. Двигательная активность второй группы на второй, четвертый и восьмой дни достоверно ниже показателей первой и третьей группы. Показатели исследовательской активности достоверно отличаются только на второй день наблюдений. Так, исследовательская активность крыс второй группы ниже, чем у крыс первой и третьей группы. Динамика первой и третьей групп совпадают. Поведение крыс, получавших кислоту феруловую, отличается от поведения интактных крыс (первой группы) меньше, чем крыс, получавших физиологический раствор в тех же условиях, что указывает на церебропротекторные свойства кислоты феруловой.

#### Библиографический список

1. Абисалова, И.Л. Изучение радиопротекторного действия феруловой кислоты: Дис. ... канд. фармац. наук / И.Л. Абисалова. – Пятигорск, 2004. – 152 с.
2. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцова В.И. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
3. Дьяков, А.А. Кардиопротекторные свойства феруловой кислоты: Дис. ... канд. биол. наук / А.А. Дьяков. – Пятигорск, 2002. – 141 с.
4. Jae-young Cho, Do-Hoon Kim et al. Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on microglial activation induced by intracerebroventricular injection of  $\beta$ -amyloid peptide (1-42) in mice. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2004. - Vol. 27, № 1 - P. 120-121.
5. Lin YH., Zhang J.J., Chen W.W. Protective effect of sodium ferulate on damage of the rat liver mitochondria induced by oxygen free radicals // *Yao-Hsueh-Hsueh-Pao.* – 1994. – Vol. 29, № 3. – P. 171-175.

УДК 611.12:616.037-008.64:615

Ю.Н. Елизарова

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск

### Анализ изменений вегетативной иннервации сердца на фоне введения 3-метилоксипиридина, эмоксипина, мексидола и 3-оксипиридинацетилцистеината при экспериментальном диабете

Сегодня стало совершенно очевидным, что большинство неблагоприятных эффектов сахарного диабета (СД) реализуется через воздействие на сердечно-сосудистую систему [1]. Таким образом, проблема диабета вышла за рамки чисто эндокринологической и стала одной из актуальнейших кардиологических проблем [2,3].

В связи с этим было проведено экспериментальное исследование на половозрелых белых крысах-самцах в количестве 81 массой тела 150-200 г. Моделировали СД путём однократного внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 300 мг/кг. В ходе эксперимента животные были разделены на 9 групп: 1 группа – интактные крысы (n=9); 2 группа – контрольная – крысы с аллоксановым диабетом (n=9); 3 группа и 4 группа – крысы с аллоксановым диабетом, которым ежедневно 1 раз в день вводился внутримышечно 3-метилоксипиридин в дозе 2,5 и 12,5 мг/кг в течение 2-х недель (n=9); 5 группа и 6 группа – крысы с аллоксановым диабетом, которым ежедневно 1 раз в день вводился внутримышечно эмоксипин в дозе 2,5 и 12,5 мг/кг в течение 2-х недель (n=9); 7 группа и 8 группа – крысы с аллоксановым диабетом, которым ежедневно 1 раз в день вводился внутримышечно мексидол в дозе 5 и 25 мг/кг в течение 2-х недель (n=9); 9 группа – крысы с аллоксановым диабетом, которым ежедневно 1 раз в день вводился внутримышечно 3-оксипиридинацетилцистеината в дозе 25 мг/кг. Забор материала для исследования производили через 2 недели после введения аллоксана.

При экспериментальном СД в сердце белых нелинейных крыс наблюдался комплекс различных морфофункциональных изменений. В интерстиции миокарда, в толще эпикарда, эндокарда отмечается различной степени отёк. Коллагеновые и ретикулярные волокна межпучковых прослоек и клеточные элементы соединительной ткани разъединялись и набухали, некоторые коллагеновые волокна деформировались. При введении препаратов с антиоксидантным типом действия наблюдалась нормализация структур миокарда: уменьшался отёк и восстанавливалась структура миокарда. Наибольшей активностью среди препаратов обладал 3-метилоксипиридин в дозе 12,5 мг/кг, минимальный эффект наблюдался при введении эмоксипина в дозе 12,5 мг/кг.

В ходе гистохимического исследования выявлена высокая активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в разных слоях стенки сердца интактных крыс в виде плотного тёмного осадка сульфида меди по ходу холинэргических волокон. Для изучения парасимпатической иннервации желудочков подвергались химическому исследованию срезы мышечной полоски, начиная от атриоventрикулярной борозды до верхушки сердца. Наблюдались коронарные сосуды крупного и среднего калибра, «опутанные» холинэргическими нервными волокнами. Через 2 недели после введения аллоксана в нервных элементах сердца отмечалось выраженное снижение активности АХЭ, что проявлялось уменьшением плотности продукта гистохимической реакции по ходу холинэргических нервных волокон. Осадок сульфида меди менее интенсивно окрашен, размыт, имел нечёткие контуры. На фоне

применения антиоксидантов в миокарде предсердий и желудочков, особенно левого желудочка, а также в эпикардиальном, субэпикардиальном, эндокардиальном сплетениях выявлялись наряду с бледными слабо контурируемыми нечёткими нервными элементами, одиночные нервные волокна, мелкого и среднего диаметра нервные стволы с высокой активностью АХЭ, что проявлялось интенсивным тёмно-коричневым осадком гистохимической реакции.

Эти данные свидетельствуют о восстановлении функциональной активности холинергических элементов при лечении экспериментального СД антиоксидантами. Наибольшая активность АХЭ была выявлена при введении 3-метилоксипиридина в дозе 12,5 мг/кг, минимальная – на фоне введения эмоксипина в дозе 12,5 мг/кг.

При гистохимическом исследовании адренергические нервные элементы выявлялись во всех слоях стенки сердца интактных крыс в виде полигональных сплетений нервных волокон, имеющих чёткообразный вид и интенсивно светящихся изумрудно-зелёным цветом. При СД адренергические нервные элементы сердца претерпевали выраженные изменения: резко снижалась яркость свечения адренергических волокон, уменьшалось количество и величина гранул медиатора. В миокарде появлялись адренергические нервные элементы с красно-оранжевым оттенком. Определялась диффузия медиатора в окружающие ткани, что придавало волокнам нечёткий и размытый вид. В результате значительно ослаблялась яркость свечения, а в окружающих тканях определялось неинтенсивное зеленоватое свечение.

Применение препаратов с антиоксидантным типом действия, особенно мексидола в дозе 25 мг/кг, восстанавливало яркость свечения адренергических нервных элементов. Как правило, сохранялось ярко-изумрудное зелёное свечение нервных волокон в толще миокарда желудочков. Количество нервных элементов, светящихся красным или оранжевым цветом, уменьшалось. Участки стенки сердца, лишённые адренергических нервных элементов, встречались значительно реже, и они меньшей величины. Возрастало количество и величина варикозных гранул по ходу нервных волокон и различных сплетений. Полученные результаты свидетельствуют о протекторном действии антиоксидантов на симпатические нервные элементы сердца, в большей степени мексидола в дозе 25 мг/кг, минимальный эффект получен при введении эмоксипина 12,5 мг/кг.

Таким образом, по результатам исследования выявлен положительный кардиопротекторный эффект на фоне применения препаратов с антиоксидантным типом действия при экспериментальном диабете.

#### **Библиографический список**

1. Кобалава, Ж.Д. *β-блокаторы у больных сахарным диабетом – от отрицания до признания* / Ж.Д. Кобалава // *Сердечная недостаточность*. – 2003. – Т. 4, № 1 (17). – С. 54-55.
2. Чазова, И.Е. *Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия* / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // *Сердце*. – 2003. – Т. 2, № 3 (9). – С. 102-104.
3. Конради, А.О. *Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом* / А.О. Конради // *Сердце*. – 2005. – Т. 4, № 3 (21). – С. 128-131.

УДК 615.23.014.47.015.14

**Л.И. Карпеня, Л.С. Ушакова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Изучение биологической активности препарата «Каметон»**

Для лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей широко применяется препарат каметон аэрозоль 30 г, выпускаемый ЗАО «Алтайвитамины». В его состав входит пропеллент хладон-20, относящийся к веществам, разрушающим озоновый слой земли. Поэтому ЗАО «Алтайвитамины» разработал препарат каметон спрей 30 г, не содержащий озоноразрушающих веществ.

Целью исследования явилось сравнительное изучение биологической активности препарата каметон спрей 30 г и его зарегистрированного аналога каметон аэрозоль 30 г.

Противокашлевое действие изучали на модели кашля, индуцированного аммиаком [1]. Эксперимент был проведён на белых беспородных мышах массой тела 20-22 г. Количество кашлевых приступов в течение трёх минут с момента подачи газа у животных контрольной группы составило  $18,1 \pm 2,4$ , у животных, предварительно получавших каметон спрей и каметон аэрозоль –  $18,9 \pm 3,5$  и  $19,9 \pm 2,4$ , соответственно. Данные эксперимента свидетельствуют об отсутствии противокашлевого действия у обоих исследуемых препаратов.

Противовоспалительное действие изучали на модели экспериментального воспаления верхних дыхательных путей, воздействуя на их слизистую формалином [2]. Эксперимент был проведён на белых беспородных крысах массой тела 200-240 г. Первая группа животных служила контролем и лечения не получала. Животные второй группы получали каметон аэрозоль, третьей группы – каметон спрей. Лечение ингаляциями проводилось в течение всего срока заболевания 3 раза в день по 0,1 г. При оценке воспалительной реакции принимали во внимание общее состояние животных и клиническую картину заболевания: окраску слизистых, выделения из полости носа и зева, картину крови, изменение веса.

Симптомы острого воспаления развились на вторые-третьи сутки. У животных резко снизилась двигательная активность, потребление пищи, шерсть выглядела свалявшейся и неопрятной. Наблюдалась отёчность мягких тканей носа и зева, обильные слизисто-гнойные выделения, которые затрудняли дыхание и вызывали одышку. В контрольной группе крыс спустя 2-4 дня после воздействия формалина погибло 100% животных. В группах, получавших каметон аэрозоль и каметон спрей, гибель животных составила 40%. Макроскопическое исследование внутренних органов позволяет предположить, что гибель животных произошла в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности.

В опытных группах животных, получавших лечебные ингаляции, удалось снизить проявления воспалительного процесса, что в значительной степени предотвратило явления общей интоксикации. Это нашло отражение в динамике изменения массы животных и клинической картине крови. Длительность воспалительных изменений в носоглотке экспериментальных животных составляла 5-7 дней, окончательное выздоровление произошло к 12-му дню. Взвешивание животных, определение уровня гемоглобина и количества лейкоцитов в крови проводили на 4-е, 8-е и 12-е сутки после создания патологии.

На 4-е сутки после воздействия формалином масса тела животных, получавших каметон аэрозоль и каметон спрей, снизилась на 16,3 и 17,1%, соответственно. Затем животные стали прибавлять в весе. Масса тела крыс, леченных каметон аэрозолем, возрастала каждые 4 дня в среднем на 5%. На 8-е сутки она была достоверно ниже исходной массы, но к концу лечения приблизилась к ней. Аналогичная картина наблюдалась в группе животных, леченных каметон спреем.

У животных, получавших каметон аэрозоль и каметон спрей, отмечено на 4-е сутки наблюдения снижение содержания гемоглобина в крови на 21,6 и 23,7%, соответственно. Затем в ходе лечения уровень гемоглобина повышался и у животных, получавших каметон аэрозоль, достоверно не отличался от исходного уровня уже на 8-е сутки опыта. У животных, лечившихся каметон спреем, содержание гемоглобина на 8-е сутки наблюдения оставалось ещё достоверно ниже исходного уровня и нормализовалось к концу лечения.

Количество лейкоцитов ( $10^9/л$ ) в крови животных, леченных каметон аэрозолем и каметон спреем, на 4-е сутки опыта возросло до  $23,5 \pm 1,8$  и  $30,2 \pm 2,4$  по сравнению с исходным уровнем  $7,8 \pm 0,4$  и  $8,3 \pm 0,8$ , соответственно, сохраняясь достоверно выше и на 8-е сутки в обеих исследуемых группах. Нормализация этого показателя произошла только к концу срока лечения. Количество лейкоцитов в крови животных, получавших каметон спрей, на 4-е сутки было достоверно выше, чем у животных, лечившихся каметон аэрозолем. В остальные сроки эксперимента различий между обеими опытными группами не наблюдалось, что свидетельствует о сопоставимом, выраженном противовоспалительном действии обоих препаратов.

Местноанестезирующую активность изучали на модели поверхностной (терминальной) анестезии [3]. Эксперимент был проведён на кроликах самцах массой тела 2,0-2,5 кг и выявил слабую местноанестезирующую активность обоих препаратов. Индекс Ренье для каметон аэрозоля составил 18,3, для каметон спрея – 14,9. Достоверные отличия между этими показателями отсутствуют.

Результаты опытов обрабатывались статистически с применением критерия Стьюдента [4].

Таким образом, проведённое исследование препарата каметон спрей 30 г в сравнении с препаратом каметон аэрозоль 30 г ЗАО «Алтайвитамины» показало, что они обладают одинаковой биологической активностью. Разработанный препарат каметон спрей 30 г может использоваться в качестве лекарственного средства.

#### Библиографический список

1. Ковалева, В.Л. Методические указания по экспериментальному изучению противокашлевых средств / В.Л. Ковалева // *Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств*. – 2001. – № 2. – С. 5-7.
2. Щербакова, Н.Р. К методике воспроизведения экспериментального воспаления верхних дыхательных путей / Н.Р. Щербакова, В.Ф. Кузнецова // *Медицинские аэрозоли: Тез. докл. Весоз. науч. конф.* – М., 1971. – С. 26-28.
3. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. В.Г. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – 398 с.
4. Сернов, Л.Н. *Элементы экспериментальной фармакологии: Руководство* / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М.: Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, 2000. – 352 с.

УДК 615.356.014.47.03

**В.А. Козырев**

Северо-Кавказский филиал Белгородского государственного технологического университета им. В.Г. Шухова,  
г. Минеральные Воды

#### Возможности создания новых фитопрепаратов для повышения резистентности организма при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

В настоящее время в мировой медицинской и фармацевтической науке и практике прослеживается чёткая тенденция к увеличению удельного веса фитопрепаратов. Это можно объяснить тем, что в течение последних

15-20 лет учёным на основе новых научных данных удалось переосмыслить место и роль лекарственных растений и, следовательно, фитотерапии как таковой в современной медицине. При этом была подчеркнута особая значимость лекарственных и пищевых растений как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний, особенно хронических, а также экологически и профессионально обусловленной патологии в силу наличия универсальных органопротекторных свойств, широты терапевтического действия и относительной безвредности фитопрепаратов. На этом фоне был сформулирован основополагающий принцип фитотерапии – принцип безопасности, в соответствии с которым лекарственное средство должно быть прежде всего безопасным, а потом уже эффективным. За два последних десятилетия интерес к растительным лекарственным средствам значительно возрос в связи с их более мягким действием, меньшим привыканием и побочными эффектами по сравнению с синтетическими лекарствами [1].

Несмотря на достижения современной органической химии, которая обеспечивает практическую медицину всё большим количеством синтетических лекарственных препаратов, доля лекарственных средств растительного происхождения на фармацевтических рынках развитых стран Запаदा достигает в настоящее время 50%. Увеличению производства и продаж растительных препаратов способствует экологический настрой населения развитых западных стран, стремящегося предупреждать и лечить болезни с помощью витаминных, иммуномодулирующих, седативных и других средств природного происхождения.

Анализ литературных данных, выясняющий фармакологическую направленность современных разработок фитопрепаратов, показывает, что научные интересы исследователей находятся, в первую очередь, в области изучения и создания новых иммуномодулирующих, адаптогенных, противовирусных, гепатопротекторных, антимикробных лекарственных средств [2]. В последние годы актуальным является создание эффективных композиций растительных лекарственных средств в виде сборов, чаев и комплексных фитопрепаратов, применяемых при лечении и профилактике язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ). Огромная заслуга в этом направлении принадлежит разработкам известных отечественных исследователей ведущих научных-исследовательских центров страны: ММА им. И.М. Сеченова, НИИ Фармации, Пятигорской и Пермской государственным фармацевтическим академиям, Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, Башкирскому государственному медицинскому университету и др.

Это обусловлено тем, что проблема ЯБ продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Максимум заболеваемости ЯБ наблюдается в наиболее активном творческом возрасте, частым результатом её является временная, а порой и стойкая нетрудоспособность. Социальная значимость проблемы ЯБ обусловлена широкой распространённостью заболевания: не менее 8% взрослого населения России страдает этой патологией. Частота осложнений ЯБ, ведущих к длительной и стойкой нетрудоспособности, а иногда и к смерти, колеблется от 26,5 до 42,3%, индекс рецидивирующих гастродуоденальных язв остаётся высоким и составляет от 41 до 88% [3]. В последние годы, по некоторым сведениям, наблюдается дальнейшее увеличение заболеваемости и обращаемости по поводу ЯБ. В связи с этим ЯБ относят к важным медико-социальным проблемам медицины [4].

Сходная картина наблюдается и в других странах мира. Среди больных с заболеваниями ЖКТ ЯБ наблюдается: в Японии у 11,2%, в Англии и Уэльсе – у 15%, в США – у 17-20%, в Индии – у 25%, в странах Западной Европы – до 8,2% [5].

При лечении ЯБ, особенно на начальных этапах заболевания, растительные лекарственные средства могут оказаться ведущими, способными предотвратить дальнейшее развитие болезни или смягчить её проявления. На этапе обострения заболевания комплексные растительные препараты могут служить в качестве средств дополнительной терапии для снижения токсичности и опасности осложнений, усиления эффективности основного лечения современными сильнодействующими средствами, коррекции нарушенных функций организма.

На этапе ремиссии комплексные растительные лекарственные средства могут применяться наряду с синтетическими, основными, причём по мере нормализации состояния больного растительные препараты должны всё более вытеснять сильнодействующие, заменяя их полностью в конце лечения. После хирургического лечения растительные препараты способны предотвращать развитие демпинг-синдрома, стеноза привратника желудка, скопление газов в кишечнике и другие осложнения. Ведущую роль играют комплексные растительные препараты на этапе противорецидивного, реабилитирующего лечения. Преимущества их здесь определяются незначительной токсичностью в подавляющем большинстве случаев, низкой опасностью осложнений и в связи с этим возможностью длительного применения. Особенно возрастает их роль при хронических заболеваниях (каким является ЯБ), где средства растительного происхождения могут быть использованы в качестве поддерживающей терапии между курсами основного лечения, особенно противорецидивной терапии в соответствующие периоды года.

Нами систематизированы литературные данные по фармакологическим свойствам и терапевтическому применению лекарственных растений, нашедших применение в официальной и народно-традиционной терапии и профилактике при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Это такие растения, как алтей лекарственный, аир болотный, алоэ древовидное, анис обыкновенный, бадан толстолистный, бессмертник песчаный, боярышник кроваво-красный, брусника обыкновенная, барбарис обыкновенный, береза бородавчатая, бузина чёрная,

валериана лекарственная, вахта трёхлистная, володушка многожилная, горец птичий, горец почечуйный, горец змеиный, девясил высокий, душица обыкновенная, зверобой продырявленный, земляника лесная, золототысячник зонтичный, золототысячник малый, календула лекарственная, калина обыкновенная, крапива двудомная, кориандр посевной, лабазник вязолистный, лапчатка прямостоячая, левзея сафлоровидная, лен обыкновенный, липа сердцевидная, лопух большой, мать-и-мачеха, Melissa лекарственная, мята перечная, облепиха крушиновидная, одуванчик лекарственный, ольха серая, осина обыкновенная, пастушья сумка, подорожник большой, первоцвет весенний, пустырник пятилопастный, ромашка аптечная, солодка голая, синюха голубая, сушеница топяная, тмин обыкновенный, толокнянка обыкновенная, тысячелистник обыкновенный, тыква, чабрец, чага, череда трёхраздельная, шалфей лекарственный, шиповник и др.

Задачей нашего исследования является создание эффективного лекарственного фитопрепарата, обладающего комплексным действием на различные звенья патологии ЯБ. В состав препарата включены, прежде всего, лекарственные растения, проявившие в эксперименте противовоспалительную активность, обладающие вяжущим, обволакивающим, противовоспалительным, антимикробным, спазмолитическим, репаративным, седативным и иммуномодулирующим действием. Эффективность любого фитопрепарата зависит от способа извлечения из него биологически активных веществ (БАВ). Поэтому, наряду с подбором наиболее эффективного состава фитопрепарата, нами разрабатывается рациональная лекарственная форма, обеспечивающая максимальную биодоступность БАВ.

Входящие в состав разрабатываемого фитопрепарата лекарственные растения содержат различные группы БАВ: полисахариды, сапонины, гликозиды, эфирные масла, фенольные соединения (фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, дубильные вещества, кумарины), витамины (аскорбиновая кислота, каротиноиды), стерины, липиды, растительные антибиотики, аминокислоты, органические кислоты, антоцианы, макро- и микроэлементы. Комплекс БАВ дает возможность целенаправленного создания на их основе новых более эффективных средств с учётом современных представлений о патогенезе ЯБ.

#### **Библиографический список**

1. Самылина, И.А. *Лекарственные растения: опыт и перспективы* / И.А. Самылина, Г.Е. Пронченко, М.В. Кашишникова // *Новая аптека. Аптека и рынок.* – 2001. – № 1. – С. 64-69.
2. *Об использовании лекарственных растений в фармации и медицине* / Д.А. Муравьева, И.А. Самылина, Г.П. Яковлев, В.А. Куркин // *Экономический вестник фармации.* – 2001. – № 6. – С. 19-20.
3. Бредихина, Н.А. *Профилактическая терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки* / Н.А. Бредихина // *Клин. вестник.* – 1995. – № 3. – С. 35-38.
4. Охлобыстин, А.В. *Фармакоэкономические аспекты лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* / А.В. Охлобыстин // *Рус. мед. журн.* – 2001. – № 3 (2). – С. 51-53.
5. Bruhn J.G. *The use of natural products in modern medicines* // *Acta Pharm Nord.* - 1989. - V. 1. - P. 117-30.

УДК 615.31

**В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, Г.В. Васильев, О.О. Новиков, Е.Т. Жиликова, М.Ю. Новикова, В. Опонасенко, О.А. Кузмичева, Е. Кривчикова**

**Курский государственный университет, г. Курск**

**Белгородский государственный университет, г. Белгород**

### **Перспективы экспериментальной фармакологии, фармацевтической технологии и анализа резвератрола**

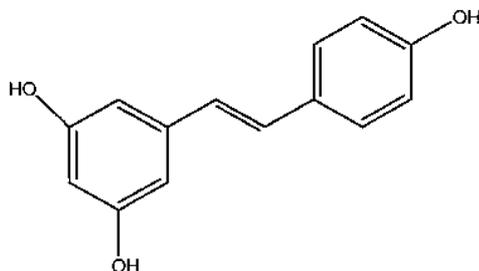
В начале 90-х годов мир заговорил о так называемом «французском парадоксе». Тогда же учёные-кардиологи Джон Д. Фолтс и Хизер Демроу из Мэдисонского университета, штат Висконсин, обратили внимание на интересную статистику, опубликованную в международном медицинском журнале “Lancet”. Их заинтересовал тот факт, что во Франции, где население отдаёт предпочтение продуктам с высоким содержанием жиров, уровень сердечно-сосудистых заболеваний намного ниже, чем в других развитых странах.

В результате многочисленных исследований было установлено, что благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему человека оказывает красное вино. Но механизм этого действия до конца изучен не был.

Оказывается, содержащиеся в красном вине полифенолы (флавоноиды) значительно снижают вероятность тромбообразования. Они содержатся в больших количествах в кожице, мякоти и косточках винограда и не разрушаются при производстве красного вина. В белых винах и крепких алкогольных напитках флавоноидов нет или почти нет.

Однако обилие флавоноидов в красном вине не полностью объясняет факт «французского парадокса», т.к. существуют продукты с большим содержанием природных антиоксидантов (в т.ч. флавоноидов), например, зелень салата, мед, миндаль, чай. И эти продукты более употребимы в других странах. В этой связи, внимание учёных привлекло вещество из класса фитоалексинов – резвератрол [1-7].

Резвератрол в природе существует в виде гликозида и двух цис- и транс-стереоизомеров агликона. Стереоизомер (транс-форма) обнаружен в плодах винограда (*Vitis vinifera* L.) и в арахисе. Обе стерео формы (цис- и транс-) содержатся в корне горца гребенчатого (*Polygonium cuspidatum*).



### 3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен (резвератрол)

Под названием «кодзо-кон» (*kojo-kon*) резвератрол веками использовался в народной китайской и японской медицине для лечения многих заболеваний, включая атеросклероз.

Механизм фармакологического действия резвератрола в определённой степени изучен и продолжает изучаться. Так, при проведении пробы на пережатие аорты снижение левожелудочкового давления от 5 к 25 сек составило менее 10%, что свидетельствует о кардиопротективном действии резвератрола. Выявлены выраженный эффект предупреждения реперфузионных нарушений ритма и снижение смертности лабораторных животных, получавших резвератрол. Введение резвератрола снижало количество и длительность желудочковой тахикардии и желудочковой фибрилляции, а также повышало содержание оксида азота и снижало содержание лактатдегидрогеназы в крови каротидного синуса.

Таким образом, кардиопротективное действие резвератрола было связано с его антиоксидантной активностью, увеличением синтеза оксида азота, что свидетельствует об эндотелиопротективных свойствах данного вещества. Резвератрол вызывает увеличение содержания в крови липопротеинов высокой плотности и снижает содержание триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, холестерина.

Параллельно с фармакологическими исследованиями планируется комплекс технологических и аналитических испытаний с целью разработки и внедрения в производство биологически активной добавки, содержащей субстанцию резвератрола. Впоследствии будет разработан и внедрён в фармацевтическое производство лекарственный препарат на основе этой субстанции.

В дальнейшей перспективе планируется разработать и внедрить биологически активную добавку и лекарственный препарат на основе стандартизированного по резвератролу экстракта из плодов винограда. Подобное решение оправдано фармакоэкономически.

Кроме того, будет проведено исследование фармакологического действия комбинированного препарата, содержащего резвератрол и L-аргинин, и сочетанного применения резвератрола с основными гипотензивными средствами (эналаприл, небиволол, амлодипин, индапамид).

Многоцентровое исследование по изучению антигипертензивного действия резвератрола при различных формах и стадиях артериальной гипертензии, а также влияния изучаемого соединения на качество жизни больных с гипертонической болезнью, атеросклерозом, климактерическим синдромом, сахарным диабетом второго типа планируется совместно с *Институтом профилактической медицины* (г. Москва).

Научная перспектива исследования резвератрола очевидна – низкая токсичность природного соединения и прогнозируемый терапевтический эффект создаваемых препаратов на его основе говорят о широкой возможности их применения в комплексной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

### Библиографический список

1. Bowers J.L., Tyulmenkov V.V., Jernigan S.C., Klinge C.M. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. - *Endocrinology*. - 2000. - Vol. 141. - P. 3657-3667.
2. Cichewicz R.H., Kouzi S.A., Hamann M.T. Dimerization of resveratrol by the grapevine pathogen. *Botrytis cinerea* / *J. Natl Prod.* - 2000. - Vol. 63. - P. 29-33.
3. Dubash B.D., Zheng B.L., Kim C.H., et al. Inhibitory effect of resveratrol and related compounds on the macromolecular synthesis in HL-60 cells and the metabolism of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene by mouse liver microsomes. In: Shahidi F., Ho C-T, eds. *Phytochemicals and Phytopharmaceuticals*. Champaign, IL: AOCS Press. - 2000. - P. 314-320.
4. Frumont L. Biological effects of resveratrol / *Life Sci.* - 2000. - Vol. 66. - P. 663-673.
5. Stewart J.R., Christman K.L., O'Brian C.A. Effects of resveratrol on the autophosphorylation of phorbol ester-responsive protein kinases / *Biochem Pharmacol.* - 2000. - Vol. 60. - P. 1355-1359.

УДК 615.276

Е.Р. Курбатов, Л.М. Коркодинова, Ю.Л. Данилов, М.И. Вахрин

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

**Квантово-механические параметры в изучении связи структура – противовоспалительная активность в рядах амидов N-аллилоксамоил-5-бром- и эфиров N-ацил 5-бром (йод)антранилиновых кислот**

Использование количественных соотношений структура – активность (*Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR*) [1] становится всё более и более важным для понимания многих аспектов химико-биологических взаимодействий при исследовании и создании лекарств.

Расчёты квантово-химических характеристик молекул синтезированных соединений выполнены методом *PM-3 (Parametrison-3)* с полной оптимизацией геометрии молекул на кафедре физики и математики ПГФА, с этой целью была использована программа *GAUSSIAN-94*. В результате расчётов определены разные параметры молекул: дипольный момент (*dip P*), полная энергия молекулы или энергия Хартри-Фока ( $E_{HF}$ ), молекулярная масса (*M.m.*), заряды на атомах и ряд других характеристик.

Для изучения связи структура – активность были выбраны соединения, относящиеся к производным антраниловой кислоты, молекулы которых содержат общий фрагмент: карбонил-фенильный радикал-вторичная аминогруппа, обладающие определённым уровнем противовоспалительной активности (ПВА) [2].

Исследуемые 11 соединений были разделены на два ряда:

1. Амиды N-аллилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты I-VI (табл. 1).

2. Эфиры N-ацил-5-бром(йод)антранилиновых кислот VII-XI (табл. 2).

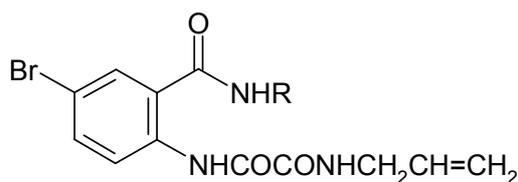


Таблица 1 – Амиды N-аллилоксамоил-5-бромантраниловой кислоты

Соединение	R	P	qC	qH	ПВД эсп.	ПВД расч.1
I	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	1,480	0,3166	0,1668	45,9	45,95
II	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1,254	0,3134	0,1676	14,4	14,49
III	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,479	0,3137	0,1667	26,2	27,9
IV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,555	0,3141	0,1654	40,3	39,9
V	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,459	0,3151	0,1684	27,4	26,8
VI	CH <sub>3</sub>	1,518	0,3120	0,1658	24,3	23,2
		0,6808	0,69819	-0,3910		

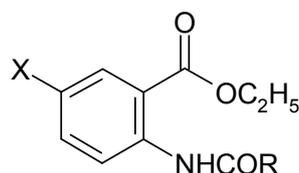


Таблица 2 – Эфиры N-ацил-5-бром(йод)антралиловых кислот

Соединение	X	R	E.term	qN	qO	ПВД эксп	ПВД расч.2
VII	Br	CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	184,00	0,02589	-0,3713	16,4	16,42
VIII	I	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	181,49	-0,0307	-0,3582	14,8	15,40
IX	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	198,34	-0,0444	-0,3728	0	0,50
X	I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	179,89	-0,0868	-0,4110	47,5	47,51
XI	I	2-furyl	160,81	-0,0194	-0,3600	45,9	46,20
			-0,8136	-0,3429	-0,428		

Экспериментально на модели «карагенинового отека» определили уровень ПВА, выраженный в процентах торможения карагенинового отека. Одновременно устанавливали параметры электронной структуры химических соединений полуэмпирическим методом PM-3. На основании экспериментально полученных данных уровня ПВА синтезированных соединений и дескрипторов, дающих наибольшие коэффициенты корреляции между экспериментально найденной величиной ПВА и отдельно взятыми параметрами: полная тепловая энергия ( $E_{\text{TERM}}$ ), дипольный момент (P), заряд на атоме азота (qN) в аминогруппе N-ацильного фрагмента, заряды на атомах углерода (qC) и кислорода (qO) в амидной группе, электронной структуры, нашли 20 двух- и 30 трёхпараметровых уравнения. Для всех полученных уравнений были рассчитаны коэффициенты корреляций и выбраны два трёхпараметровых уравнения, имеющие наибольший коэффициент, вида:

$$1. \text{ПВД} (P, qN, qC) = 28,8 \times P - 5607,2 \times qN + 6396,1 \times qC - 1086,4$$

( $r=0,99$ ) для соединений 1 ряда

$$2. \text{ПВД} (E_{\text{TERM}}, qO, qN) = -1,43 \times E_{\text{TERM}} - 523,23 \times qO - 39,59 \times qN - 86,29$$

( $r=0,99$ ) – 2 ряда

Таблица 3 – Корреляционные уравнения связи ПВА с физико-химическими параметрами

№ ряда	Структурная формула	Уравнение	r	S	t
1	Амиды N-аллилоксамоил-5-бромантралиловой кислоты	$\text{ПВД} (P, qN, qC) = 28,8 \times P - 5607,2 \times qN + 6396,1 \times qC - 1086,4$	0,99	0,72	2,35
2	Эфиры N-ацил-5-бром(йод)антралиловых кислот	$\text{ПВД} (E_{\text{TERM}}, qO, qN) = -1,43 \times E_{\text{TERM}} - 523,23 \times qO - 39,59 \times qN - 86,29$	0,99	0,42	2,92

Опыты по определению противовоспалительного действия проводили на белых крысах массой 180-250 г на модели карагенинового отека [3]. В качестве препарата сравнения использовали натриевую соль мефенамовой кислоты. Исследуемые соединения и препарат сравнения вводили в дозе 50 мг/кг внутривентриально в виде суспензии в 1% крахмальной слизи и определяли процент торможения отека через 1, 3 и 5 ч.

По уравнениям рассчитали ПВА и сравнили полученные данные с результатами, которые определены экспериментальным путём на лабораторных животных.

Представляло интерес проверить пригодность полученных уравнений. По уравнению для соединений первого ряда была рассчитана предполагаемая ПВА для вещества V, которая составила 26,8%. В результате проведённых экспериментальных исследований на ПВА соединения V процент торможения отека составил 27,4%.

Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования ПВА в рядах амидов N-аллилоксамоил-5-бромантралиловой кислоты и эфиров N-ацил-5-бром(йод)антралиловых кислот.

#### Библиографический список

- Hansch, C. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients // *Nature*. – 1962. – Vol. 194. – P. 178-180.
- Пат. № 2242754 Россия С1 7 G 01 N 33/15. Способ отбора противовоспалительных средств / Коркодинова Л.М. (РФ). - № 2003115080; Заявлено 20.05.2003; Опубликовано 20.05.2004.
- Шварц, Г.Л. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Шварц Г.Л., Слюбаев Р.Д. - М., 2000. – С. 234-241.

УДК 615.357:612.621.31].014.22.015.14

А.М. Куянцева, Н.В. Соловей, В.В. Кулик, Н.В. Никитина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Сравнительное изучение биологической активности синэстрола в зависимости от лекарственных форм

Целью данной работы явилось изучение возможности разработки новой лекарственной формы для синэстрола в виде суппозитория, их анализа и исследования фармакокинетических свойств. Синэстрол находит широкое применение для лечения аденомы и рака предстательной железы, при многих гинекологических заболеваниях: аменореи, дисменореи, бесплодии.

Потребность в использовании лекарственных форм для местного применения была определена маркетинговыми исследованиями, с помощью которых установлено, что на фармацевтическом рынке Ставропольского края представлены 0,1% масляный раствор по 1,0 мл и 2% масляный раствор по 1,0 мл синэстрола, Краснодарского края – только 2% масляный раствор синэстрола по 1,0 мл. В аптеках обоих регионов отсутствует такая лекарственная форма, как таблетки синэстрола 0,001 № 10.

Стоимость курса лечения 2%-ным масляным раствором синэстрола при наличии полиса медицинского страхования в г. Пятигорске составляет не менее 183 руб., в г. Абинске – 169 руб., при отсутствии полиса – от 528 до 3127 руб. в г. Пятигорске и от 484 до 1050 руб. в г. Абинске. В общей стоимости курса лечения расходы, связанные с приобретением 2% раствора синэстрола для инъекций, составляют от 8,1 до 23,5%, т.е. основные расходы больных связаны с приобретением шприцев и оплатой услуги за инъекцию.

Анализ показателей посещаемости процедурных кабинетов поликлиники № 1 г. Пятигорска и поликлиники № 1 г. Абинска позволил выявить, что количество посетителей в очереди составляет в среднем 12 и 10 человек соответственно в г. Пятигорске и г. Абинске. В «час пик» на ожидание в очереди в процедурный кабинет больному приходится тратить до 120 минут времени. На основе социологического опроса установлено: 92% посетителей процедурных кабинетов предпочитают использование суппозитория вместо инъекций.

Сравнительное изучение биологической активности синэстрола в суппозиториях и его фармакокинетических свойств проводилось в сопоставлении с масляным раствором для инъекций.

Методика исследований основана на следующих физиологических данных самок крыс. Эндокринный половой цикл у самок крыс протекает за 7-8 дней, из них 4 дня эстрогенный период, остальные дни – гестагенный период. Эстрогены контролируют пролиферативную фазу полового цикла, а именно: обновление функционального слоя эндометрия. В эстрогенный цикл однослойный эпителий цилиндрической формы переходит в богатый гликогеном многослойный. В клетках эпителия, расположенного у наружного зева матки, появляются гранулы кератогиалина. Изменения в эндометрии и шейке матки отражаются на содержимом влагалища. В отделяемом также увеличивается количество лимфоцитов, зернистых лейкоцитов, иногда образуются лимфатические фолликулы.

Для экспериментов использовали 12 самок белых крыс (по 6 животных в каждой группе). Первой группе ежедневно в течение четырех дней вводили вагинально суппозитории, которые изготавливались в соответствии с размерами гениталий крыс. Второй группе делали подкожные инъекции по 0,2 мл масляного раствора синэстрола также курсом в 4 дня. Дозы вводимых препаратов определяли по справочнику для животных. До введения препаратов делали цервикально-вагинальные мазки для определения исходного состояния. На четвертый день, после введения соответствующих лекарственных форм препаратов, брали мазки через 2, 4 и 6 часов. Обработанные и окрашенные мазки анализировали под микроскопом при увеличении в 40 раз, учитывали наличие в мазках следующих показателей: количество клеток ороговевшего эпителия, клеток, содержащих кератогиалин, лимфоцитов, зернистых лейкоцитов; определяли также вязкость слизи влагалища. Статистически обработанные наиболее выраженные данные экспериментов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Цитологическое исследование цервикально-вагинальных мазков

Группа животных	Количество клеток ороговевшего эпителия	Лимфоциты	Зернистые лейкоциты	Вязкость слизи
Интактные животные	3,17±1,4	1,5±0,57	2,67±0,86	5,0±0,66
После введения суппозитория с синэстролом	4,33±1,27	5,17±1,23	6,5±1,1	7,5±1,1
После введения 2% масляного р-ра синэстрола	3,83±0,79	2,83±0,79	3,33±0,54	5,83±0,79

Таким образом, выявлено, что синэстрол в двух исследуемых лекарственных формах по сравнению с исходными контрольными данными статистически достоверно значительно активизирует эстрогенный цикл. При фармакокинетическом анализе установлено, что синэстрол в суппозиториях к четвертому часу после курсового

введения действует в два раза активнее его масляного раствора (в основном по наличию лимфоцитов), возможно за счёт лучшего высвобождения, всасывания и повышения биодоступности.

#### **Библиографический список**

1. Божук, С.Г. *Маркетинговые исследования* / С.Г. Божук, Л.Н. Ковалик. - СПб.: Питер, 2004. - С. 87-98.
2. Улумбеков, Э.Г. *Гистология* / Улумбеков Э.Г., Чельшева Ю.А. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2001. - С. 466.
3. Кост, Е.А. *Справочник по клиническим лабораторным методам исследования* / Е.А. Кост. - М.: Медицина, 1975. - С. 74.
4. Перцев, И.М. *Биофармация и эффективность лекарств* / И.М. Перцев, И.А. Зупанец, А.Д. Шевченко // *Провизор*. - 2001. - № 2. - С. 30-33.

УДК 616.3: 616.36+615.015

**С.О. Лосенкова, В.Е. Новиков, Е.И. Климкина**

Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск

### **Изучение гастро- и гепатопротекторных свойств лекарственных веществ с антиоксидантной и антигипоксантной активностью**

В последние годы возрастает интерес к разработке эффективных мер защиты от разрушающего воздействия молекулярного кислорода, что может значительно продвинуть человечество в решении актуальной проблемы клинической медицины – эффективной профилактики и терапии многих заболеваний. Первое место среди этих эффективных мер защиты организма от активных форм кислорода и перекисных радикалов молекул биосубстратов принадлежит внедрению в медицинскую практику антиоксидантов [1].

Целью работы явились поиск и изучение фармакологических эффектов лекарственных веществ с антиоксидантной и антигипоксантной активностью.

Гастропротекторную активность мексидола и гипоксена изучали на модели 18-часовой иммобилизации голодавших сутки животных (крыс). Мексидол вводили в дозе 20 мг/кг/сут, гипоксен в дозе 50 мг/кг/сут внутривентрикулярно в двух режимах: в течение 5 дней до воздействия стресса и однократно непосредственно перед иммобилизацией. По истечении 18 часов иммобилизации животных декапитировали. На аналитических весах определяли вес органов и вычисляли коэффициент их массы по формуле:

$$\text{Коэффициент массы} = \frac{\text{масса органа}}{\text{масса тела}} \times 1000$$

На слизистой оболочке желудка с помощью увеличительного стекла регистрировали количество эрозий и геморрагий в расчёте на одно животное, общую площадь поражения слизистой в см<sup>2</sup>. Фрагменты биоптатов желудков крыс фиксировали в 10% растворе нейтрализованного формалина и подвергали стандартной гистологической проводке. В сыворотке крови определяли активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) хемилюминесцентным методом с подсчётом величины светосуммы на приборе ХЛ-3603 программой «CL-3603». Результаты работы обрабатывали с помощью пакета *StatGraphics v 5.0*. Гипотезы о средних значениях проверяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Гепатопротекторную активность мексидола и гипоксена изучали на крысах. Токсический гепатит вызывали ежедневным подкожным введением тетрахлорметана (CCl<sub>4</sub>) в виде 50% раствора в подсолнечном масле в дозе 4 мл/кг животного на протяжении 4 дней. Опытным животным все исследуемые препараты вводились в одинаковой дозе 10 мг/кг/сут внутривентрикулярно первые 4 дня параллельно с тетрахлорметаном за один час до его введения, затем ещё три дня [2]. Биохимическое исследование сыворотки крови включало определение в ней активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), как показателей печёночного цитолиза, а также определение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) общего билирубина. Активность процессов перекисного окисления липидов в гомогенате печени определялась хемилюминесцентным методом с подсчётом величины светосуммы [1]. Результаты проведённых экспериментов приведены в таблицах.

В наших опытах острый иммобилизационный стресс у животных контрольной группы в 100% случаев сопровождался выраженными эрозивными и множественными геморрагическими поражениями слизистой оболочки желудка (СОЖ). Гистологическое исследование гастробиоптатов подтвердило наличие острых эрозий и геморрагий в СОЖ. На фоне стрессорного повреждения мексидол и гипоксен оказывали защитное действие на СОЖ. Пятидневное профилактическое введение мексидола и гипоксена способствовало уменьшению не только количества острых эрозий в 3,2 и 6,7 раза соответственно, но и общей площади поражения на 87,2 и 98,7% относительно контрольных значений. Однократное введение мексидола и гипоксена способствовало снижению общей площади поражения на 72,9 и 81,2% соответственно. На фоне иммобилизационного стресса у животных отмечаются увеличение коэффициента массы надпочечников в 1,37 раза (37,8%), снижение коэффициента мас-

сы тимуса в 2,3 раза (56,5%), уменьшение коэффициента массы селезёнки в 2,2 раза (54,5%) по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ) [2].

**Таблица 1 – Эрозивное поражение слизистой оболочки желудка после иммобилизационного стресса и на фоне профилактического воздействия мексидола и гипоксена ( $M \pm m$ )**

Группа	Количество эрозий на 1 животное, шт.	Общая площадь поражения, см <sup>2</sup>
Контроль	6,714±2,371	0,149±0,102
Мексидол – однократно	6,667±1,331	0,041±0,018#
Мексидол – пятикратно	2,111±0,976#	0,019±0,009#
Гипоксен – однократно	3,833±2,431	0,028±0,011#
Гипоксен – пятикратно	1,00±0,925#	0,002±0,002#

Примечание: # –  $P < 0,05$  – по отношению к контролю.

**Таблица 2 – Влияние иммобилизационного стресса, мексидола и гипоксена на коэффициенты массы тимуса и селезёнки ( $M \pm m$ )**

Группа	Тимус коэффициент массы	Тимус % к интакту	Селезёнка коэффициент массы	Селезёнка % к интакту
Интактная	1,343±0,459	100,0	3,968±0,666	100,0
Контроль	0,585±0,252*	43,5	1,806±0,431*	45,5
Мексидол – однократно	0,757±0,105*	56,4	2,402±0,303*#	60,5
Мексидол – пятикратно	0,888±0,206*#	66,1	2,908±0,541*#	73,3
Гипоксен – однократно	0,783±0,223*	58,3	1,927±0,530*	48,6
Гипоксен – пятикратно	0,859±0,182*	63,9	1,939±0,618*	48,9

Примечания: \* –  $P < 0,05$  – по сравнению с интактной группой; # –  $P < 0,05$  – по сравнению с контрольной группой.

Пятикратное введение мексидола способствовало увеличению коэффициента массы тимуса на 51,8% и селезёнки – на 61% относительно контроля, а однократное введение препарата способствовало увеличению коэффициента массы селезёнки на 33% относительно контрольных значений, что свидетельствует о проявлении стресс-протекторной активности препарата. Гипоксен при пятикратном и однократном введении проявлял лишь тенденцию к снижению степени инволюции селезёнки и тимуса.

Иммобилизация сопровождается увеличением флюоресцирующих продуктов перекисного окисления липидов в крови в 2,6 раза по сравнению с интактными значениями. На фоне пятикратного применения мексидола и гипоксена наблюдается уменьшение значений показателя величины светосуммы на 14,2 и 34,3% соответственно относительно контрольных значений.

Поражение печени сопровождается значительным нарушением её функционального состояния, повышением активности ферментов АлАТ в 10,9 раза и АсАТ в 3,5 раза, ЛДГ – в 1,6 раза, что указывает на развитие цитолиза гепатоцитов (табл. 3).

**Таблица 3 – Влияние мексидола и гипоксена на функциональное состояние печени при экспериментальном гепатите**

Исследуемые величины	Контроль (здоровые животные)	Гепатит (без лечения)	Гепатит после лечения	
			Мексидол	Гипоксен
Активность АлТ, ед/л	52,17±3,78	566,17±82,36*	177,5±22,22**	124,67±22,38**
Активность АсТ, ед/л	182,83±16,72	664,17±48,14*	399,0±22,22**	261,5±12,51**
Активность ЛДГ, ед/л	1808,67±266,64	2872,33±247,84*	2061,33±298,75	1582,83±168,82**
Концентрация билирубина, мкмоль/л	7,75±0,17	9,2±0,66	9,25±0,87	9,33±0,21

Примечания: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) для  $CCl_4$  – по сравнению с интактными животными; \*\* – для препаратов – по отношению к  $CCl_4$ .

Применение исследуемых препаратов приводило к значительному улучшению функционального состояния печени. Под влиянием мексидола активность специфических маркёров цитолиза АлАТ и АсАТ понижалась на 68,4 и 40% соответственно по сравнению с соответствующими показателями у животных с токсическим гепатитом. Под влиянием гипоксена АлАТ понижалась на 78%, АсАТ – на 60,6%. Активность ЛДГ под влиянием мексидола снижалась на 28,2%, а под влиянием гипоксена – на 44,9%. Показатели содержания билирубина в

крови у животных с токсическим гепатитом не повышались, что свидетельствует об отсутствии синдрома холестаза на фоне развития у них токсического гепатита.

Токсическое поражение печени сопровождается значительным повышением активности процессов ПОЛ в гомогенате печени (на 167%). Под влиянием гипоксена активность ПОЛ в гомогенате практически снижалась до нормы, а под влиянием мексидола – на 91,4% по сравнению с контролем, но оставалась выше нормы на 75,9% [3].

Таким образом, гипоксен и мексидол проявили высокую гастропротекторную активность в эксперименте. Защитное действие изученных веществ на слизистую оболочку желудка лучше проявляется при курсовом (5-кратном) профилактическом введении, чем при однократном непосредственно перед иммобилизацией.

Мексидол в условиях иммобилизационного стресса проявляет стресс-протекторные свойства. Наиболее выраженное стресс-протекторное действие оказывает мексидол при курсовом введении в дозе 20 мг/кг/сут, снижая степень инволюции тимуса, селезёнки и гипертрофию надпочечников, инициируемую стрессом.

Гипоксен и мексидол при профилактическом введении снижают активность ПОЛ сыворотки крови, инициируемую стрессом.

Гипоксен и в меньшей степени мексидол проявляют выраженную гепатопротекторную активность на модели СС<sub>1</sub>-идуцированного токсического гепатита.

#### **Библиографический список**

1. *Фармакологические эффекты новых соединений группы антиоксидантов / В.Е. Новиков, С.О. Лосенкова, Е.И. Климкина, О.С. Сарманова // Актуальные проблемы клинической медицины: Материалы науч.-практ. конф. – Смоленск, 2004. – С. 137-143.*
2. *Лосенкова, С.О. Изучение гастропротекторных свойств веществ с антиоксидантной и антигипоксантной активностью: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / С.О. Лосенкова. - Пятигорск, 2005. – 22 с.*
3. *Климкина, Е.И. Экспериментальное изучение гепатопротекторных свойств антиоксидантов / Е.И. Климкина, В.Е. Новиков, Л.А. Ковалёва // Методологические и медико-психологические аспекты здорового образа жизни: Материалы II межвуз. науч.-практ. конф. – Смоленск, 2004. – С. 34-38.*

УДК 615.322 451.015:612.821.7-084

**Т.А. Лысенко, С.Н. Мартынов**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Изучение влияния многокомпонентной фитокомпозиции (капель) на центральную нервную систему**

В последние годы происходит относительное увеличение удельного веса заболеваний, в возникновении и течении которых существенную роль играет фактор нервно-психического перенапряжения (психозомоциональный стресс), причиной которого являются конфликтные ситуации, экономические и межнациональные проблемы. Особенно остро эти проблемы проявляются в Северокавказском регионе, где длительное время не угасают очаги межнациональных конфликтов [3].

Исследования нейрофармакологических свойств фитопрепаратов в настоящее время становятся всё более актуальными. Растительные средства успешно используются в лечении различных заболеваний психической сферы. Умеренный седативный эффект проявляется при использовании лекарственных препаратов валерианы, душицы, мелиссы, пиона уклоняющегося, пустырника, боярышника [1]. Среди названных лекарственных средств для коррекции психоэмоционального состояния особое место занимают комплексные препараты на основе экстрактов из лекарственного растительного сырья, так как содержат комплексы биологически активных веществ, структурно близкие метаболитам организма, биохимически совместимы с ними и в подавляющем большинстве случаев не воспринимаются организмом как чужеродные.

Большая часть седативных лекарственных средств, содержащих извлечения из лекарственного сырья, выпускается промышленностью в форме капель для внутреннего применения.

Капли обладают всеми достоинствами, присущими жидким лекарственным формам. Они, как правило, обеспечивают большую биодоступность, чем твёрдые лекарственные формы, удобны для применения, относительно просты в производстве. Капли выгодно отличаются от микстур своей компактностью и портативностью.

Представляло интерес изучить влияние и оценить характер действия на центральную нервную систему капель, содержащих:

*Боярышника плодов настойку – 200 мл;*

*Пиона корневищ с корнями настойку – 200 мл;*

*Бромкамфору – 25,0*

*Спирт этиловый 70% – до 1000 мл.*

Нейротропные свойства изучали на модели хлоралгидратного сна. Исследования проводили на 18 белых крысах линии Вистар, возраст животных 3-3,5 месяца, масса 280-300 г. Животные содержались в стандартных

условиях вивария *Пятигорской государственной фармацевтической академии*. Первая группа животных – экспериментальная, вторая группа – сравнения, третья группа – контроль.

Изучаемые капли рекомендуются принимать по 30 капель на ночь.

В качестве препарата сравнения выбрана боярышника настойка, рекомендованная в дозе 30-40 капель на один приём.

Таким образом, изучаемые капли и боярышника настойку вводили животным интрагастрально за 30 минут до эксперимента в дозе 0,2 мл/кг (3 капли/кг). Изучаемые капли и боярышника настойку предварительно разбавляли в 10 раз, так как в качестве растворителя и в каплях, и в препарате сравнения используется 70% этиловый спирт. Контрольной группе животных вводили интрагастрально физиологический раствор в эквивалентном объёме.

Изучаемые капли достоверно по отношению к контролю усиливают снотворное действие хлоралгидрата на 29%, по отношению к препарату сравнения – на 22%.

Препарат сравнения (боярышника плодов настойка) относительно контроля увеличивает время хлоралгидратного сна на 6%.

**Таблица 1 – Влияние исследуемых препаратов на продолжительность хлоралгидратного сна ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Группа	Продолжительность сна, мин	Изменения к контролю, %	Изменения к препарату сравнения, %
Контроль	87±1,2	100	
Боярышника настойка	92,0±2,03	+6	100
Капли	112±2,6	+29	+22

Благодаря сочетанию в изучаемых каплях нескольких компонентов с взаимодополняющими фармакологическими свойствами происходит увеличение фармакологического эффекта. Синергизм позволяет использовать низкие концентрации биологически активных компонентов, что обеспечивает возможность длительного применения капель без побочных эффектов для профилактики заболеваний и лечения хронических болезней.

Изучаемые капли (состав: боярышника плодов настойка, пиона настойка, бромкамфора) обладают значительным гипногенным действием, в связи с чем рекомендуются к приёму в вечернее время.

**Библиографический список**

1. Албаков, А.Ю. Технологические исследования и стандартизация эликсира на основе растений седативного действия / А.Ю. Албаков, А.Ю. Айрапетова, З.К. Узденова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58 межрегион. конф. по фармации и фармакологии*. - Пятигорск, 2003. - С. 94-96.
2. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. - Л., 1963. - 150 с.
3. Гаврилина, Н.И. Маркетинговые исследования ассортимента лекарственных средств седативного действия и характеристика их потребителей / Н.И. Гаврилина, Е.В. Компанцева, А.Ю. Айрапетова // *Фармация*. – 2001. – Т. 50, № 1. - С. 16-19.
4. Создание нового лекарственного средства на основе извлечений из растительных объектов седативного действия / А.Ю. Айрапетова, М.Н. Ивашев, Е.В. Компанцева, С.В. Ключков // *Материалы Междунар. совещания, посвящённого памяти В.Г. Минаевой*. - Новосибирск, 1998. - С. 100.

УДК 615.322.015:616.831-005.1-092.9

**Н.С. Ляхова, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Влияние фракции, полученной с использованием 40% спирта из шрота боярышника на церебральную гемодинамику у животных с инсультом**

За последние два десятилетия проблема цереброваскулярных заболеваний, прежде всего ишемического инсульта и хронических форм недостаточности мозгового кровообращения, приобрела не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение. По данным ВОЗ, частота инсульта составляет в целом от 1,5 до 7,4 на 1000 населения, а у лиц в возрасте 70-75 лет – 20 на 1000 населения [3]. Однако поиск новых препаратов весьма актуален, что связано, в первую очередь, со значительной масштабностью развития заболевания, а также с омоложением возраста больных. Применение препаратов на растительной основе, обладающих церебропротекторным действием, в профилактических целях позволяет снизить первичную заболеваемость и улучшить состояние хронических больных. К таким средствам можно отнести отходы переработки плодов боярышника, в

которых после получения настойки остаются в значительных количествах ценные биологически активные вещества.

Цель исследования: изучить влияние фракции, полученной с использованием 40% спирта (фракция 40) на церебральную гемодинамику у животных с инсультом.

Эксперименты проведены на 18 крысах линии *Wistar*. Объёмную скорость мозгового кровотока (ОСМК) регистрировали на наркотизированных животных [1]. Системное артериальное давление измеряли ртутным манометром при катетеризации общей сонной артерии. Регистрацию параметров церебральной гемодинамики проводили в течение 60 мин у наркотизированных крыс через 5-15 мин после введения аутотромбов [2]. При проведении экспериментов на наркотизированных животных выявили, что основные изменения параметров церебральной гемодинамики у наркотизированных крыс происходили через 15-30 мин после введения фракции.

Фракцию 40 и настойку боярышника (упаренную до состояния густого экстракта) вводили однократно перорально в виде водного раствора (через предварительно введённый в желудок зонд).

В контрольных опытах не наблюдали значительных изменений системного артериального давления. Фракция 40 вызывала снижение системного артериального давления (в среднем на 20-30%), достоверно по отношению к контрольным и исходным значениям (табл. 1). В качестве препарата сравнения вводили густой экстракт боярышника, который в условиях экспериментального инсульта вызывал снижение САД (в среднем на 15-20%).

**Таблица 1 – Влияние шрота боярышника (фракция, полученная с использованием 40% этанола) на динамику изменения системного артериального давления ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ,  $\Delta\%$ )**

Время после введения	Физ. раствор	Фракция № 2 в дозе 32,5 мг/кг	Настойка боярышника в дозе 32,5 мг/кг
Исход	73,3±5,5	157,9±5,8	107,5±4,3
Через 5 мин	0,2±3,3	0	-7,9±4,0
15 мин	6,9±3,1	-3,0±4,5	-14,9±4,5
30 мин	5,3±3,4	-20,9±5,7*&	-20,8±8,6*&
45 мин	4,2±3,9	-26,4±1,3*&	-22,0±10,5*&
60 мин	4,3±5,6	-31,6±5,9*&	-22,4±10,7*&

Примечание: \* – достоверное отличие от фоновых значений (при  $p < 0,05$ ); & – достоверное отличие от контрольных значений (при  $p < 0,05$ ).

Для сравнения в аналогичных условиях вводили густой экстракт боярышника в эквивалентной дозе 32,5 мг/кг (перорально).

Как видно из табл. 2, фракция шрота боярышника в дозе 32,5 мг/кг значительно снижала объёмную скорость мозгового кровотока (ОСМК) у наркотизированных крыс в условиях экспериментального инсульта. Достоверное снижение ОСМК относительно исхода наблюдали на протяжении всего периода экспериментов.

**Таблица 2 – Влияние шрота боярышника (фракция, полученная с использованием 40% этанола) на динамику изменения скорости мозгового кровотока в условиях экспериментального инсульта мозга ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ,  $\Delta\%$ )**

Время после введения	Физ. раствор	Фракция № 2 в дозе 32,5 мг/кг	Настойка боярышника в дозе 32,5 мг/кг
Исход	94,3±5,5	157,9±5,8	136,1±4,3
Через 5 мин	-14,6±3,1*	-72,5±8,4*&	-73,5±9,2*&
15 мин	-33,1±3,5*	-75,1±9,7*	-76,8±11,3*
30 мин	-39,6±3,7*	-71,5±15,8*	-74,0±13,0*
45 мин	-44,2±4,9*	-72,8±12,4*	-74,0±13,4*
60 мин	-47,3±5,6*	-74,6±8,7*	-73,1±11,2*

Примечание: \* – достоверное отличие от фоновых значений (при  $p < 0,05$ ); & – достоверное отличие от контрольных значений (при  $p < 0,05$ ).

#### **Библиографический список**

1. Демченко, И.Т. Измерение органного мозгового кровотока с помощью водородного клиренса / И.О. Демченко // Физиол. журн. СССР. - 1981. - Т. 67, № 1. - С. 178-183.
2. Kido, M. An animal model of cerebral infarction -homologous blood clot emboli in rats / M. Kido, A. Aoyama, S. Ichimori // Stroke. - Vol. 13, № 4. - P. 505-508.
3. Концепция инфузионной терапии с применением нейропротекторов в интенсивной терапии больных с инсультом. – Актовегин в неврологии: Сборник научно-практических статей / Под ред. С.А. Румянцева. – М., 2002. – С. 119-124.

УДК 615.22.015: 616.831-005-092.9

И.В. Мальков, М.Н. Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Возможность применения кислоты аминокaproновой  
как микроциркуляторного церебропротектора**

Нарушение микроциркуляции в церебральных и коронарных тканях относится к патологическим состояниям поливалентной этиологии с множеством альтернативных и перекрещивающихся связей. В этой связи, рациональная фармакотерапия может быть обеспечена разноплановыми лекарственными средствами с различным механизмом действия. В свете данной проблемы заслуживает особого внимания классический и хорошо изученный фибринолитический препарат – кислота аминокaproновая.

К типовым патологическим процессам в системе микроциркуляции относятся гиперемия, ишемия, стаз. Местное увеличение кровенаполнения и/или кровоснабжения органа или ткани – гиперемия (полнокровие) может быть результатом динамического возрастания количества крови, протекающей через орган или ткань в единицу времени, а также при застойном увеличении кровенаполнения органа или ткани. Гиперемия классифицируется на артериальное полнокровие, венозный застой и смешанную гиперемия. Артериальная гиперемия – динамическое увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие увеличения протока крови через его сосуды. Немедленное последствие артериальной гиперемии – повышение функциональных возможностей органа или ткани. Хроническая гиперемия способствует гипертрофии или гиперплазии органов (ангиодисплазии конечностей, гипертрофия миокарда). Артериальная гиперемия используется в физиологических адаптивных реакциях терморегуляции, эрекции, при стрессорных изменениях сосудистого кровотока. Если стенка сосуда содержит какой-либо дефект, артериальная гиперемия создаёт высокий риск разрыва сосудов и кровотечения *per rexin*. Артериальная гиперемия сосудов головного мозга может приводить к разрыву аневризм этих сосудов, которые обычно существуют бессимптомно и не распознаются до момента, когда это событие вызывает геморрагический инсульт у относительно молодых и клинически здоровых индивидов. В органах, заключённых в замкнутый объём, повышение внутрисосудистого кровотока может спровоцировать ломоту в суставах, шум в ушах, головокружение и головные боли при артериальном полнокровии в церебральных сосудах. Если органная гиперемия является не местным, а общим изменением кровообращения, то она может серьезно изменить показатели системной гемодинамики. Венозная гиперемия – увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие уменьшения оттока крови по венам, при замедлении скорости кровотока. Этиология её сводится к механическому препятствию: тромб, эмбол, лигатура, опухоль, беременная матка, спайка. При развитии в сосудах большого круга при правожелудочковой сердечной недостаточности возникает лёгочное сердце. В малом круге кровообращения – при недостаточности левого желудочка – сердечная астма. Условием, способствующим венозному застою, является длительное нефизиологическое положение той или иной части тела, неблагоприятное для местного оттока крови. При этом может формироваться гравитационная венозная гиперемия – гипостаз. В церебральных венах гипостаз легко возникает при продолжительном зависании вниз головой, в венах ног – при стоячей малоподвижной работе, в венах задних отделах лёгких – у постельных больных. Гемодинамика при венозной гиперемии характеризуется уменьшением оттока крови при неизменном её притоке. При прекращении венозного оттока по сосуду, не имеющему коллатералей, происходит прогрессирующее повышение венозного и капиллярного давления. Это объясняет разрыв сосудов, кровоизлияния и вторичное сдавливание артериальных ветвей, питающих орган, что заканчивается некрозом участков ткани: венозный геморрагический инфаркт либо инсульт.

Ишемия – уменьшение кровенаполнения органа или ткани вследствие снижения притока крови в его сосудистую сеть. По своей гемодинамике состояние, обратное артериальной гиперемии. Это важнейший патологический процесс, одна из самых частых причин гипоксии клеток организма. Гипоксия играет центральную роль в патогенезе ишемической болезни сердца и ишемической энцефалопатии, ишемической гепатопатии, острой почечной недостаточности, ишемической болезни кишечника. При шоке вследствие централизации кровообращения, ишемия охватывает сосуды многих внутренних органов, что приводит к тяжелейшей плуриорганной недостаточности. Приступы ишемии дистальных отделов конечностей обуславливают тяжесть поражений при синдроме Рейно и облитерирующем эндартериите. Ишемия играет важную роль в патогенезе обморожений. При ишемии снижается приток крови, отток остается равным притоку. Развитие ишемии может привести к постишемическому стазу. Стаз – это полная остановка кровотока в сосудах. Стаз может развиваться в результате прогрессирующего повышения давления в венозных сосудах, вплоть до уравнивания с артериальным. Если артериальное давление падает до уровня венозного, возможна остановка кровотока после периода ишемии. Такой стаз называется ишемическим. Стаз может возникнуть в результате препятствия кровотока в капиллярах, при нарушении текучести и вязкости крови. Такой стаз именуется истинным (капиллярным). Механизмы остановки кровотока могут комбинироваться, порождая смешанный стаз. Стаз при воспалении и стаз при шоке являются

смешанными по происхождению. При стазе приток и отток крови равны в статичном участке микроциркуляторного русла нулю.

Существует большой арсенал лекарственных препаратов, применяемых при стандартных нарушениях периферического кровообращения. Однако у большинства из широко применяемых препаратов имеются ограничения в плане длительного применения ввиду их токсичности и большого количества отрицательных побочных эффектов. Постоянно ставится вопрос о периодической взаимозаменяемости таких препаратов. Поэтому поиск вазоактивных соединений среди препаратов разных фармакологических групп остаётся проблемой актуальной. При этом выбор лекарственных препаратов, предназначенных для лечения расстройств мозгового кровообращения и питания ткани головного мозга, сопряжённый с положительным влиянием на системную гемодинамику, достаточно ограничен. Интересным и перспективным является поиск соединений при нарушении гемореологии среди уже известных и хорошо изученных лекарственных средств: их механизм действия и фармакокинетические параметры уже определены, а новые биологические эффекты, установленные экспериментально, позволят расширить спектр показаний к применению этих медикаментов.

Целью работы явилось экспериментальное изучение влияния кислоты аминокaproновой на мозговое кровообращение, некоторые показатели транскапиллярного обмена и метаболизма головного мозга в условиях нормы и экспериментальной патологии, а также некоторых механизмов действия препарата на сосуды мозга и системную гемодинамику при разных видах гипоксии и ишемии. Достаточно часто в нейрохирургии используется кислота аминокaproновая – антиферментный препарат гемостатического действия, в качестве средства, действующего на сосудистую систему. Оказывая при кровотечениях системный кровоостанавливающий эффект, влияя на системную гемодинамику, может вызывать отрицательные побочные эффекты, такие, как гипотония, головокружение, головная боль, субэндокардиальные кровоизлияния и другие. В последнее время больше уделяется внимания этим нежелательным эффектам как свидетельствам влияния препарата аминокaproновой кислоты на обменные процессы в мозговых клетках.

В доступной литературе имеются противоречивые сведения о токсических эффектах аминокaproновой кислоты. Так, одни авторы свидетельствуют о повышении детоксикационной функции печени под действием этого препарата и целесообразности приёма при поражении печени, другие авторы предупреждают об отрицательном побочном эффекте аминокaproновой кислоты вследствие ингибирования синтеза ферментов: плазмина, плазминогена, фибриногена, кининов, антител.

В этой связи, экспериментальное определение общетоксического действия аминокaproновой кислоты с оценкой интегрального состояния органов и систем лабораторных животных в высоких экспериментальных дозах является проблемой актуальной, востребованной и практически значимой. Характер токсического действия аминокaproновой кислоты при однократном и длительном применении изучали на двух видах животных: белых крысах и собаках. Проведённое исследование позволило выявить влияние кислоты аминокaproновой на общее состояние организма, функциональное состояние основных физиологических систем, биохимические и морфологические показатели крови и патоморфологическую картину жизненно важных органов.

Эксперимент проведен *in situ* и *in vivo*. В результате установлено, что кислота аминокaproновая, по классификации Hodge, Sterner и Сидорова К.К., может быть отнесена к практически нетоксичным препаратам (мыши массой 19-21 г). Исходя из данных, полученных при изучении острой токсичности, в дальнейшем допустимо использовать экспериментальную дозу 100 мг/кг/сут.

Препарат не обладает выраженным раздражающим действием на хорион-аллантаисную оболочку куриного эмбриона. Вследствие этого он может быть допущен в указанной дозе к экспериментам на животных. На конъюнктиву млекопитающих (морские свинки *m* 350-400 г) оказывает слабое раздражающее действие. Настоящее позволило обосновать целесообразность и безопасность дальнейшего изучения его биологической активности. Влияние кислоты аминокaproновой на общее состояние животных определялось по их внешнему виду и поведению. Ежедневное введение аминокaproновой кислоты и контрольного раствора в течение 28 дней не вызвало гибели животных (20 крыс массой 180-200 г, 6 собак массой 12-14 кг) на всём протяжении эксперимента. Поведенческие реакции: возбудимость, реактивность, настороженность, агрессивность, болевая реакция, тонус скелетных мышц существенно не менялись. Измерение массы отдельных органов и весовых индексов сердца, печени, почек, надпочечников и желудка не показало повреждающего действия 5% раствора аминокaproновой кислоты на эти органы в дозе 100 мг/кг/сут. Массы тела и органов в подгруппах самцов и самок значимо не отличались. Показатели оценки состояния сердечно-сосудистой системы: ЭКГ и частота дыхания – в пределах экспериментальной нормы. Проводили полный клинический анализ мочи крыс с микроскопией организованного осадка. Микроскопическое исследование организованного осадка мочи не показало патологических изменений паренхимы почек и мочевыводящих путей. В ходе изучения субхронической токсичности были оценены клинические показатели крови животных и основные биохимические показатели сыворотки крови животных. Для оценки макро- и микроскопического состояния внутренних органов проводилась аутопсия органов лабораторных животных. Результаты патологоанатомических и гистологических исследований органов и тканей под действием кислоты аминокaproновой в больших дозах показали отсутствие значимых изменений во внутренних органах животных.

Итоги, полученные в ходе предварительных исследований токсического действия аминокaproновой кислоты, позволяют перейти к следующему этапу исследования препарата. В данном случае это изучение специфической фармакологической активности кислоты аминокaproновой на метаболизм мозговой ткани опытных животных в состоянии экспериментальной нормы и патологии при длительном и однократном применении.

#### Список литературы:

1. Collins, R. *Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease* / Collins R., MacMahon S. // *Br. Med. Bull.* - 1994. - № 50. - P. 277-298.
2. Зайчик, А.Ш. *Основы общей патологии: Учеб. пособие для студентов мед. ВУЗов: В 2 т. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов.* - СПб.: ЭЛБИ, 2000. - Т. 2. - С. 379-380.
3. *Нормальная физиология / Под ред. К.В. Судакова.* - М.: МИА, 1999. - С. 193-197.
4. Сергиенко, А.В. *Воспаление, его фармакологическая коррекция / Сергиенко А.В., Ивашев М.Н.* – *Пятигорск, 2004, - 188 с.*
5. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета. 2-е изд. / Под ред. Ч. Кэри, Х. Ли, К. Вельте: Пер. с англ.* - М.: Практика, 2000. - 900 с.

УДК 615.31:546.33'234].015:616.831-005.1-092.9

**С.В. Матершов, Г.В. Масликова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние натрия селенита на процессы обучения и памяти у белых крыс, перенесших тотальную ишемию мозга

В структуре цереброваскулярных расстройств существенная роль принадлежит ишемическим поражениям головного мозга. Об этом свидетельствует частота ишемических инсультов, преходящих и динамических нарушений мозгового кровообращения. В последнее время в практике лечения больных с цереброваскулярной патологией получили широкое распространение антиоксиданты.

При сосудистой патологии мозга отмечается ряд расстройств его деятельности: нарушение поведения, памяти (в том числе амнезия), эмоционального статуса, тревожные расстройства. Представлялось важным изучить вопрос о возможности коррекции нарушений мнестических функций с помощью антиоксиданта натрия селенита [5].

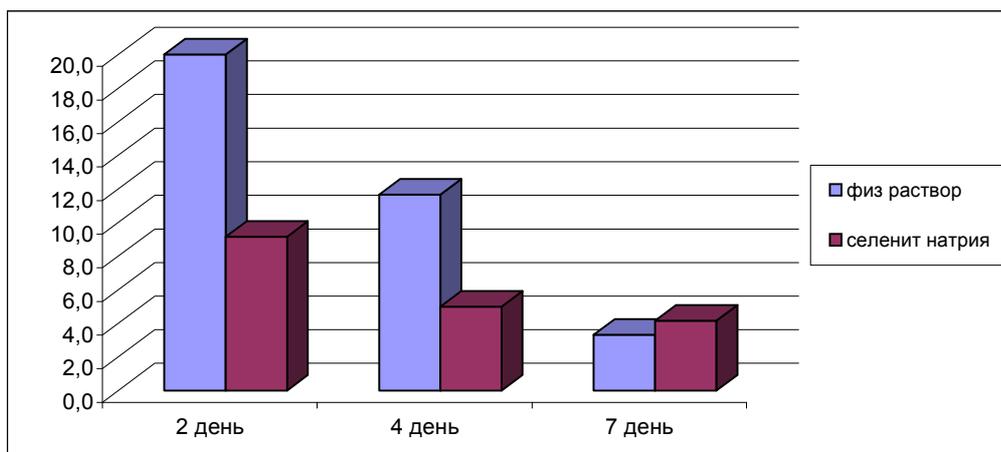
Тотальную ишемию мозга вызывали критическими гравитационными перегрузками в краниокаудальном положении животного. Известно, что продольные гравитационные перегрузки, создаваемые центрифугой, вызывают нарушения кровоснабжения головного мозга, степень и характер которых зависит от величины и вектора ускорения. В эксперименте использовались белые крысы массой 220-250 г, выжившие после перегрузок. Животные были разделены на две исследуемые группы. Контрольную группу составили 7 крыс, получавших изотонический раствор, вторую группу – крысы, которым профилактически до перегрузок вводили селенит натрия в дозе 100 мкг/кг (9 животных). В дальнейшем в каждой группе животных проводили тест на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [2,4].

Выработку условной реакции пассивного избегания затемнённого отсека производили в экспериментальной камере, которая состояла из двух смежных отсеков: большого освещённого (60×60 см) и малого затемнённого (15×15 см), снабжённого электродным полом.

Отсеки сообщались между собой с помощью четырёхугольного отверстия (8×8 см). Крысу помещали на середину площадки светлого отсека, хвостом к тёмному отсеку и в течение трёх минут регистрировали латентный период первого захода в тёмный отсек. Животных, не заходивших в тёмную камеру, по истечении трёх минут из опыта исключали.

С учётом модификации Буреш, Бурешовой выработку УРПИ затемнённого отсека производили однократным электроболевым раздражением электрическим током (40 в), состоящим из 12 импульсов длительностью 1 сек, следующих с интервалом 5 сек в течение минуты. Модификация Буреш, Бурешова позволяет судить о влиянии исследуемых соединений на процесс фиксации обучения и консолидацию памяти (переход кратковременной памяти в долговременную). Оценку антиамнестического эффекта проводили по измерению латентного периода захода (ЛПЗ) животного в тёмный отсек и времени пребывания (ВП) в нём [1,3].

В ходе экспериментов было установлено, что в контрольной группе животных отмечалось ухудшение процессов обучения и воспроизведения памятного следа. Эти эффекты наиболее ярко проявлялись в первые дни и несколько ослабевали к седьмому дню наблюдения. Селенит натрия значительно увеличивал ЛПЗ и уменьшал время пребывания в нём, т.е. способствовал сохранению навыка УРПИ (рис. 1).



**Рисунок 1 – Оценка времени пребывания белых крыс в тёмном отсеке. Примечание: достоверно относительно контроля (интактные крысы), \* –  $p \leq 0,05$ . По оси абсцисс – время эксперимента, дни; по оси ординат – ВП белых крыс в тёмном отсеке, с.**

Таким образом, результаты проведённых экспериментов показали, что натрия селенит улучшает процессы обучения и памяти у животных, перенесших тотальную ишемию мозга.

#### Библиографический список

1. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. – М.: Высш. шк., 1991. – 398 с.
2. Гаевый, М.Д. Использование гравитационных перегрузок в качестве скрининговой методики исследования новых биологически активных веществ / М.Д. Гаевый // Фармакология и токсикология. - 1986. - № 3. – С. 101-102.
3. Молодавкин, Г.М. Влияние анксиолитиков на поведение и электрофизиологические показатели крыс при сосудистой патологии мозга / Г.М. Молодавкин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2004. – Т. 67, № 3. - С. 16-19.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. - М.: ИАА «Ремедиум», 2000. - С. 220-224.
5. Скворцова, В.И. Лечение и профилактика ишемического инсульта / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней: лекции для практикующих врачей: Материалы 10 Рос. нац. конгр. – М., 2004. - С. 142-160.

УДК 615.31:547.587.52].015:616.34-018-092.9

**Л.Е. Назарова, И.Л. Абисалова, Ю.А. Огурцов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Влияние кислоты феруловой на гистологическую картину срезов тонкого кишечника облучённых крыс

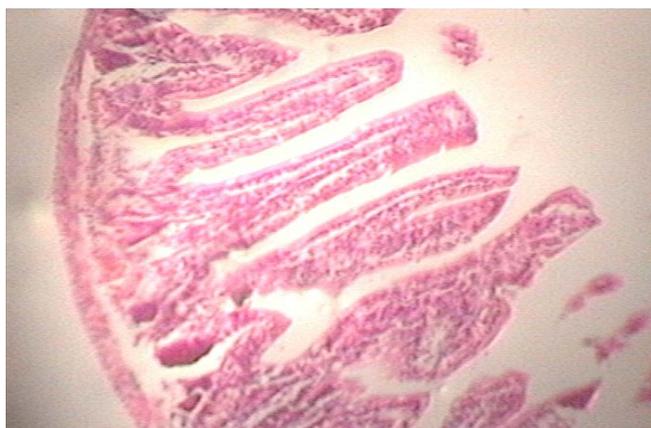
Среди органов пищеварения наибольшей радиопоражаемостью обладает кишечник и особенно его тонкий отдел [1]. Наблюдается разрушение эпителиальной выстилки всего кишечника, слущивание её клеток; при этом оголённые ворсинки начинают кровоточить и утрачивают свои функции. Облучение прекращает митозы в криптах, слущивание же старых клеток продолжается в неизменном темпе. Это резко нарушает равновесие между физиологической убылью и регенерацией. Морфологические изменения стенок кишечника и их нервных и сосудистых образований, а также изменения центральной регуляции приводят к заметным нарушениям секреции и моторики [2]. По мере обнажения поверхности слизистой кишечника и развития других морфологических изменений нарушается пристеночное пищеварение, проницаемость кишечного барьера и процессы всасывания, наступает невосполнимая потеря организмом солей и воды. Вследствие понижения естественного иммунитета кишечник становится источником аутоинфекции, наступает бактериемия, которая может привести к летальному исходу [3]. Оценка состояния слизистой оболочки тонкого кишечника может служить показателем эффективности исследуемых радиопротекторов.

Целью работы являлось изучение влияния кислоты феруловой на гистоморфологические изменения в тонком кишечнике крыс, облучённых в дозе 5,5 Грей.

Опыты проводили на 30 беспородных крысах-самцах массой 200-220 г, разделённых на 3 группы. Первая группа – интактные крысы, вторая группа – облучённый контроль, третья группа – животные, получавшие за 30

минут до облучения кислоту феруловую. Отбор патологического материала проводили на 4-й день после облучения, так как именно в этот период происходит гибель животных от проявлений желудочно-кишечного синдрома [4].

Результаты исследований показали, что в группе интактных крыс на гистологических срезах слизистой оболочки тонкого кишечника просматриваются все морфологические структуры. Слизистая оболочка содержит ворсинки и крипты по всему периметру срезов. Соотношение размеров ворсинок и крипт – 4:1. Ворсинки вдаются в просвет кишечника в виде пальцевидных выростов, равномерно и по всей поверхности покрыты цилиндрическим эпителием. Цитоплазма и ядра эпителия равномерно прокрашены соответственно эозинофильно и базофильно. Основную массу выстилки ворсинок составляют всасывающие эпителиоциты. Среди всасывающих цилиндрических энтероцитов располагаются немногочисленные бокаловидные клетки. Их количество увеличивается по мере углубления к базальной части крипт. Сосуды кишечника умеренно полнокровны (рис. 1).



**Рисунок 1 – Гистологический срез тонкого кишечника интактных крыс**

В группе крыс, поражённых  $\gamma$ -излучением в дозе 5,5 Гр, наблюдались значительные изменения в архитектонике слизистой оболочки тонкого кишечника. Кишечные ворсинки приобретали различное строение, в части случаев наблюдалось их истончение, в других, наоборот, расширение, особенно в основании ворсинок. На больших участках по периметру срезов кишечной стенки ворсинки и крипты полностью исчезали, оголяя мышечную пластину на значительном протяжении. Центральные зоны сохранившихся ворсинок представляли собой бесструктурную массу. Всасывающие цилиндрические эпителиоциты утрачивали чёткие очертания, в них наблюдался полный кариолизис (рис. 2).



**Рисунок 2 – Гистологический срез тонкого кишечника облучённых крыс**

На гистологических срезах тонкого кишечника крыс, облучённых дозой 5,5 Гр и получавших внутривнутрибрюшинно за 30 мин до облучения кислоту феруловую в дозе 200 мг/кг, кишечные ворсинки несколько расширены, но сохранены по всей поверхности срезов. Всасывающие энтероциты сохраняют базофильные ядра. Признаки кариолизиса наблюдаются в единичных клетках. Очаги некроза и изъязвления слизистой оболочки отсутствуют. Сосудистые структуры центральных зон ворсинок тонкой кишки сохранены. Количество петехий и сливных кровоизлияний значительно меньше, чем в облучённом контроле (рис. 3).



**Рисунок 3 – Гистологический срез тонкого кишечника облучённых крыс, получавших кислоту феруловую**

Таким образом, в ходе проведённого исследования установлено, что кислота феруловая способствует предотвращению выраженных деструктивных изменений в слизистой тонкого кишечника крыс, подвергшихся  $\gamma$ -облучению в дозе 5,5 Гр.

#### **Библиографический список**

1. Иванов, А.Е. Патологическая анатомия острой лучевой болезни, вызванной относительно равномерным сочетанным радиационным поражением / А.Е. Иванов // *Архив патологии*. – 1992. – Т. 54, № 11. – С. 10-15.
2. Кудрин, А.Н. Фармакологические аспекты лечения острой и хронической лучевой болезни / А.Н. Кудрин, В.А. Макаров // *Фармация*. – 1993. – Т. 42, № 1. – С. 67-71.
3. Граевская, Г.П. О механизмах, определяющих течение и исход воздействия ионизирующей радиации на организм / Г.П. Граевская, И.Н. Золоторева // *Радиобиология*. – 1991. – Т. 31, № 5. – С. 747-753.
4. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных: Учеб. для биол. спец. вузов. – 3-е изд., перераб. и доп. / С.П. Ярмоненко. – М.: Высш. шк., 1988. – 424 с.

УДК 615.322:582.711.714].015:612.337-084

**Л.Е. Назарова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Ю.А. Огурцов, С.Н. Степанюк, И.В. Гранкина**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### **Изучение влияния айвы обыкновенной экстракта жидкого на перистальтику тонкого кишечника**

Заболевания пищеварительного тракта различного генеза сопровождаются усилением моторики кишечника, следствием которой часто является диарея. Развитие диарейного синдрома обусловлено нарушением структуры энтероцитов тонкого отдела кишечника, изменением активности ферментов аденилатциклазной системы, которое возникает при воспалительных процессах в кишечнике. Это приводит к увеличению моторики, подавлению абсорбции, снижению пищеварительной функции кишечника [1,3]. Номенклатура лекарственных средств, используемых для терапии заболеваний органов пищеварения, невелика. Поиск и создание лекарственных препаратов растительного происхождения с целью расширения ассортимента лекарственных средств при данной патологии является актуальным.

Объектом данного исследования является экстракт жидкий, полученный из листьев айвы обыкновенной (*Cydonia oblonga Mill.*), широко культивируемой в регионе Северного Кавказа. Как пищевое и лекарственное растение айва обыкновенная известна с древних времен. В народной медицине используют плоды и листья, которые применяют при различных заболеваниях органов дыхания, желудка, кишечника, печени [2]. Несмотря на это, отечественной промышленностью лекарственные препараты из листьев айвы не производятся. В результа-

те проведённых фитохимических исследований в листьях айвы обыкновенной было установлено присутствие и определено количественное содержание дубильных веществ, конденсированной группы, флавоноидов, оксикоричных кислот, свободных органических кислот, полисахаридов, тритерпеновых сапонинов.

Целью данного исследования явилось изучение влияния экстракта жидкого, полученного из листьев айвы обыкновенной (*Cydonia oblonga Mill.*), на тонус и перистальтику гладкой мускулатуры тонкого кишечника.

В эксперименте использовались изолированные отрезки тонкой кишки беспородных крыс. Было проведено три серии опытов на тонкой кишке интактных крыс с экстрактом жидким айвы обыкновенной и при моделировании ацетилхолинового спазма. Сокращение кишки регистрировали фотоэлектрическим датчиком и данные записывали на самопишущем приборе КСП-1. В первой серии опытов фрагмент кишки помещали в кювету с раствором Рингера при температуре 37°C. Во второй серии опытов экстракт жидкий айвы обыкновенной вводили непосредственно в кювету с инкубируемой кишкой, постепенно увеличивая концентрацию от 0,01 до 0,5 с шагом 0,01%. Наиболее ярко выраженные изменения тонуса кишечника наблюдали при достижении концентрации 0,5%. По характеру кривой судили о влиянии изучаемого экстракта на тонус и перистальтику изолированной кишки. В третьей серии опытов моделировали ацетилхолиновый спазм кишки, а затем вводили экстракт жидкий айвы обыкновенной. Ацетилхолин использовали в рекомендуемой концентрации – 1: 2000000 [4]. Тонус кишки оценивали в условных единицах, принимая за 0 и за 100 пределы чувствительности измерительного прибора. Результаты статистически достоверны ( $P < 0,05$ ).

Проведённые исследования показали, что интактная кишка крысы обладает постоянным тонусом и хорошо выраженными перистальтическими движениями. В основе этого лежат свойства миоцитов спонтанно сокращаться и отвечать сокращением на раздражение. Под влиянием экстракта жидкого айвы обыкновенной наблюдается расслабление кишки и значительное уменьшение амплитуды перистальтики. При добавлении в инкубационную смесь ацетилхолина происходит значительное повышение тонуса и перистальтики кишки и характерный спазм. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Изменение перистальтики гладкой мускулатуры кишечника под влиянием айвы обыкновенной экстракта жидкого

Серия опытов	Амплитуда сокращения кишечника, мм		
	До введения экстракта		После введения экстракта
1. Интактный кишечник	23,5±1,98		11,2±0,90
	интактный	введение АХ	Введение экстракта
2. Ацетилхолиновый спазм	22,0±1,44	81,7±1,26	41,7±1,62

Под влиянием жидкого экстракта из листьев айвы обыкновенной перистальтика интактного кишечника достоверно снижалась на 52%. При моделировании ацетилхолинового спазма она достоверно возрастала на 73%. Жидкий экстракт листьев айвы обыкновенной достоверно снижал тонус спазмированного кишечника на 49%. Полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что экстракт жидкий из листьев айвы обыкновенной (*Cydonia oblonga Mill.*) оказывает выраженное спазмолитическое действие на моторику кишечника. Это проявляется в уменьшении амплитуды и частоты сокращений интактной изолированной кишки и спастического эффекта, вызванного ацетилхолиновым спазмом.

#### Библиографический список

1. Березина, М.П. Большой практикум по физиологии человека и животных / Березина М.П., Василевская Н.Е., Авербах М.С. – М.: Высшая школа, 1961. - 270 с.
2. Валягина, Е.Т. Лекарственные растения России. - 2-е изд. доп. / Е.Т. Валягина. - СПб., 1997. – С. 14-15.
3. Достижения и перспективы создания фитопрепаратов / Лекарственные растения (Обзорная информация). - 1997. - № 9. - 10 с.
4. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. - М., 2000. - 287 с.

УДК 547.272.26:547.333:615.28.012.1

**В.В. Новикова, Е.В. Семеновых, Т.Ф. Одегова, В.И. Панцуркин, Б.Я. Сыропятов**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

#### Поиск веществ, обладающих противомикробной активностью в ряду гидрохлоридов N-2-арилоксиэтил-N,N-диэтиламинов

Поиск соединений, обладающих противомикробной активностью (ПМА), остается актуальной проблемой в настоящее время. Это обусловлено, в первую очередь, широкой циркуляцией резистентных штаммов микроорганизмов, в том числе и возбудителей внебольничных инфекций. Так, резистентность *E. coli* (основной возбу-

дитель инфекций мочевыводящих путей) к амоксициллину составляет 31-67,6%, к ко-тримоксазолу – 17,2-45% [2].

Целью исследования был поиск соединений с ПМА по отношению к представителям грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в зависимости от положения и природы заместителя в ароматическом ядре гидрохлоридов N-2-арилоксиэтил-N,N-диэтиламинов.

Методы исследования: определение ПМА соединений производилось методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде, рекомендованным Фармакологическим государственным комитетом [4]. Для всех исследуемых веществ были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении двух штаммов (*S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922). В качестве эталона сравнения был использован диоксидин [1]. Соединения, МПК которых составила выше 1000 мкг/мл, считались неактивными.

Острую токсичность определяли на белых мышах, используя внутривенный способ введения. Результаты обрабатывали по Прозоровскому с вычислением средней смертельной дозы (LD<sub>50</sub>) при p≤0,05 [3].

Получены следующие результаты: острая токсичность (LD<sub>50</sub>) исследуемых соединений находится в интервале 20,0-95,0 мг/кг. При скрининге соединений на наличие бактериостатической активности обнаружено, что из 32 гидрохлоридов N-2-арилоксиэтил-N,N-диэтиламинов ПМА в отношении *S. aureus* и *E. coli* проявили 14 веществ, МПК которых составила 125-1000 мкг/мл. Из них 5 соединений находятся в ряду с *орто*-заместителями, 4 – с *мета*-положением заместителей и 5 соединений в ряду с *пара*-заместителями в ароматическом ядре. Таким образом, положение заместителя в цикле сказывается на проявлении бактериостатической активности исследуемых соединений. При этом объёмный заместитель в *орто*-положении ароматического ядра является более предпочтительным для проявления ПМА. Наиболее выраженным антибактериальным действием обладает соединение с *трет*-бутильным (Iв) заместителем во втором положении бензольного кольца (МПК составили 250 и 125 мкг/мл соответственно). Менее активны соединения с *орто*-аллильным (Iг), с *орто*-н-бутоксидом (Iж), с *орто*-амино- (Iз) заместителями. Из *мета*-производных наиболее активно соединение с этокси-заместителем (Iе) в ароматическом ядре. Активность данных соединений в отношении *S. aureus* сравнима с эффективностью препарата диоксидина.

Результаты изучения ПМА исследуемых соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1 – ПМА соединений в отношении скрининговых штаммов  $RC_6H_4OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2HCl$

Соединение	R	МПК, мкг/мл		Соединение	R	МПК, мкг/мл	
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>			<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Iа	H	>1000	>1000	IIи	3-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	>1000	>1000
Iб	2-CH <sub>3</sub>	>1000	1000	IIк	3-F	>1000	>1000
Iв	2-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	250	125	IIл	3-Cl	500	1000
Iг	2-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	1000	500	IIм	3-Br	>1000	>1000
Iд	2-CH <sub>3</sub> O	>1000	>1000	IIн	3-I	1000	>1000
Iе	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	>1000	>1000	IIо	3-CF <sub>3</sub>	1000	1000
Iж	2-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	500	1000	IIп	3-NO <sub>2</sub>	>1000	>1000
Iз	2-NH <sub>2</sub>	500	1000	IIIб	4-CH <sub>3</sub>	>1000	>1000
Iк	2-F	>1000	>1000	IIIд	4-CH <sub>3</sub> O	>1000	>1000
Iл	2-Cl	>1000	>1000	IIIе	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	500	500
Iм	2-Br	1000	1000	IIIз	4-NH <sub>2</sub>	>1000	>1000
Iн	2-I	>1000	>1000	IIIк	4-F	1000	>1000
Iп	2-NO <sub>2</sub>	>1000	>1000	IIIл	4-Cl	>1000	>1000
IIIб	3-CH <sub>3</sub>	>1000	1000	IIIм	4-Br	1000	1000
IIIд	3-CH <sub>3</sub> O	>1000	>1000	IIIн	4-I	1000	1000
IIIе	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	250	500	IIIп	4-NO <sub>2</sub>	500	500
Диоксидин		62,5-1000	3,9-250				

Таким образом, природа и положение заместителей ароматического ядра сказываются на проявлении ПМА, однако в целом гидрохлориды N-2-арилоксиэтил-N,N-диэтиламинов обладают низкой антибактериальной активностью.

Проведённое исследование позволило выявить заместители в ароматическом ядре, положительно влияющие на проявление ПМА. Исходя из полученных данных и меняя структуру исследуемых соединений, можно направленно вести синтез более перспективных в данном ряду соединений с выраженной ПМА.

**Библиографический список**

1. Падейская, Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е.Н. Падейская // *Инфекции и антимикробная терапия.* – 2001. - № 5. – С. 150-155.
2. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - М.: Боргес, 2002.- 384 с.
3. Прозоровский, В.В. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В.В. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // *Фармакология и токсикология.* – 1978. - № 4. – С. 497-502.
4. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – М., 2000. – С. 264-273.

УДК 615.356:615.322

**М.Г. Ожигова, С.А. Минина**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

**Возможность тромбообразования при фитотерапии растениями, содержащими филлохинон (витамин К<sub>1</sub>)**

Лекарственные растения имеют широкий спектр фармакологического действия. Сочетание имеющихся фармакологических свойств одного растения имеет как положительную, так и отрицательную стороны. Положительной стороной является то, что все свойства могут быть востребованными в терапии; отрицательной – то, что одни свойства могут давать лечебный, а другие – побочный эффект. Есть ситуации, когда трудно понять, приведёт ли фармакологическое свойство к побочному эффекту или нет. Это в полной мере относится к кровоостанавливающему действию растений, обусловленному филлохиноном (витамином К<sub>1</sub>).

Филлохиноном богаты такие пищевые растения, как петрушка, зелёный салат, капуста, томаты, бобовые. Поставщиками витамина К<sub>1</sub> в лечебных целях являются листья крапивы двудомной, кора калины обыкновенной, кукурузы столбиками с рыльцами, трава пастушьей сумки. Содержится он также в таких широко применяемых растениях, как горец птичий, тысячелистник обыкновенный, подорожник большой, шиповник коричный, арника горная [5].

Филлохинон является производным нафтохинона, боковая цепь которого образована остатком высокомолекулярного алифатического спирта фитола, входящего в состав хлорофилла. Филлохинон входит в группу жирорастворимых соединений, имеющих общее название витамин К или витамин коагуляции.

В связи с тем, что витамин К принимает участие в процессе свёртывания крови, возникает вопрос: не способствует ли он патологическому образованию тромбов? Чтобы ответить на этот вопрос, надо разобраться, каковы же его функции.

О роли витамина К в системе гемостаза известно следующее. Витамин К действует на протромбин (II) и факторы VII, IX, X, участвуя в их пострибосомальной модификации [2]. Или, другими словами, он принимает участие в каталитических процессах, придающих белку протромбину и другим белкам свёртывающей системы крови способность связывать кальций, что, в свою очередь, необходимо для «склеивания» тромбоцитов и образования кровяного сгустка [6].

Однако витамин К участвует также в противосвёртывающем механизме: при его участии синтезируется протейн С, который является ингибитором неферментных факторов свертывания, обладает способностью усиливать фибринолиз и необходим для поддержания жидкого состояния крови и предупреждения тромбозов [4].

Дефицит витамина К приводит к нарушению свёртываемости крови и развитию геморрагических диатезов. Дефицит часто возникает у госпитальных больных в отделениях интенсивной терапии вследствие плохого питания, особенно парентерального, недавних операций, множественной антибиотикотерапии и уремии. В настоящее время в США витамин К<sub>1</sub> вводят всем новорождённым для предотвращения геморрагий при дефиците витамина К, которые особенно часто встречаются у недоношенных детей [2].

Потребность организма в витамине К низкая. Витамин К<sub>1</sub> присутствует в пище, витамин К<sub>2</sub> синтезируется бактериями кишечника [2]. Суточная потребность составляет 0,2-0,3 мг, лечебная доза – 10-15 мг [3].

Как было отмечено выше, витамин К относится к жирорастворимым соединениям. Жирорастворимые витамины относятся к веществам, обладающим кумулятивным действием, т.е. они накапливаются в организме. Кумулятивное действие токсического характера витаминов называется *гипервитаминоз*. Справочники по лекарственным средствам содержат информацию о гипервитаминозах лишь таких жирорастворимых витаминов, как А и D. Ни один учебник по гематологии или патофизиологии не рассматривает вопрос об опасности избытка витамина К. Это связано с тем, что существует механизм физиологического контроля уровня витамина К [2].

Стимулирование биосинтеза прокоагулянтов является одним из проявлений общебиологической функции витамина К. Витамин К участвует в процесса тканевого дыхания, в реакциях, связанных с окислительным фосфорилированием и образованием АТФ. Благодаря участию в энергетическом обеспечении биосинтеза многих соединений, он обладает многосторонним анаболическим действием, обеспечивая обновление белков, включая

ряд ферментов (протеиназ, аминотрансфераз и др.), а также синтез некоторых биологически активных веществ небелковой природы (серотонина, гистамина, ацетилхолина). Витамин К, подобно другим жирорастворимым витаминам, входит в состав липидной фракции клеточных и субклеточных мембран, обеспечивая их нормальное функционирование. Отмечено, что витамин К способен активировать эндокринную деятельность некоторых желёз внутренней секреции (коры надпочечников, гипофиза, щитовидной железы) [3]. Кроме того, возможно, что некоторые формы мужского бесплодия могут быть результатом дефицита витамина К, поскольку от него зависит нормальное функционирование сократительного белка в хвостике сперматозоида, обеспечивающего его подвижность [6].

Таким образом, витамин К действительно является только витамином, то есть незаменимым веществом, необходимым для поддержания жизненных функций организма, отсутствие или недостаток которого приведет к нарушению обмена веществ. Поэтому наличие этого витамина не может быть причиной тромбоза и других патологий и страхи по этому поводу не обоснованы.

В результате исследований кровоостанавливающего действия лекарственных растений, содержащих филлохинон, было установлено, что витамин К ускоряет процесс свертывания крови. Так, например, исследование настоя тысячелистника обыкновенного показало, что свертываемость крови повышается, это проявляется в укорочении времени рекальцификации оксалатной плазмы, повышении толерантности плазмы к гепарину, уменьшении гепаринового времени, при этом отсутствует изменение концентрации Ас-глобулина (фактор V) и фибрина. Механизм кровоостанавливающего действия препаратов тысячелистника напоминает участие ионов кальция в процессе свертывания крови, но при этом никогда не приводит к образованию тромбов [5].

Настой горца птичьего травы в дозе 0,1 г/кг при внутривенном введении собакам ускоряет процесс свертывания крови во времени [1].

Однако кровоостанавливающее действие может быть обусловлено другими группами биологически активных веществ, поэтому данные, полученные при фармакологическом исследовании каждого лекарственного растения, должны быть внимательно изучены.

Так, например, в исследованиях настоя листьев крапивы двудомной было установлено, что при добавлении настоя к контрольной плазме процесс свертывания резко замедляется [1]!

Таким образом, патологическое образование тромбов при фитотерапии растениями, содержащими филлохинон (витамин К<sub>1</sub>) – миф, не имеющий никаких оснований. Однако кровоостанавливающее действие растений может быть связано с другими соединениями и поэтому, во избежание ошибок, каждое растение должно быть подвергнуто фармакологическому исследованию.

#### **Библиографический список**

1. Акопов, И.Э. *Кровоостанавливающие растения: кровоостанавливающее и другие их лечебные свойства*. - 2-е изд. перераб. и доп. / И.Э. Акопов. - Томск: Медицина, 1981. - 296 с.
2. Бертрам, Г. *Катцунг Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т.* / Бертрам Г. Катцунг. - М. - СПб.: Бином-Невский диалект, 1998. - Т. 2. - 612 с.
3. Василенко, Ю.К. *Биологическая химия* / Ю.К. Василенко. - М.: «Высшая школа», 1978. - 382 с.
4. Гольдберг, Е.Д. *Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм* / Е.Д. Гольдберг. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. - 468 с.
5. Соколов, С.Я. *Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия* / Соколов С.Я., Замотаев И.П. - М.: Металлургия, 1989. - 512 с.
6. Спиричев, В.Б. *Что могут и чего не могут витамины* / В.Б. Спиричев. - М.: Миклош, 2003. - 240 с.

УДК 615.214.015.2:616.831-005-092.9

**Т.Е. Онбыш, В.Е. Погорельый, Л.М. Макарова, Н.Е. Косянок**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Исследование эффективности терапевтического введения экстракта гинкго билоба с пикамилоном на показатели перекисного окисления липидов в условиях ишемических повреждений мозга**

Нейрональные мембраны содержат большое количество ненасыщенных липидов, а невысокий уровень антиоксидантных ферментов и образование свободных радикалов в нейрохимических процессах, в свою очередь, создают дополнительные условия для окисления мембранных структур [2,3].

В неврологической практике широко применяются лекарственные средства на основе экстракта гинкго билоба (билобил, мемоплант, танакан и др.), зарекомендовавшие себя как эффективные средства метаболической терапии, обладающие ноотропными, антигипоксическими, ангиопротекторными и антиоксидантными свойствами [4]. Данные препараты часто включают в комплексную терапию лицам с артериальной гипертензией, атеросклерозом и нарушениями мозгового кровообращения [1]. Но в настоящий момент имеются данные о результатах совместного применения препаратов на основе экстракта гинкго билоба лишь с кислотой ацетилсалици-

ловой. В то же время препараты гинкго часто назначают с другими препаратами, улучшающими мозговое кровообращение, в том числе и с пикамилоном.

В связи с этим, целью данной экспериментальной работы явилось изучение влияния совместного применения экстракта гинкго билоба с пикамилоном на выраженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов антиоксидантной защиты при ишемии головного мозга.

Эксперименты выполнены на крысах-самцах (*Wistar*) массой 220-240 г. Ишемию мозга моделировали путём односторонней окклюзии левой сонной артерии в течение 3-х суток. Эксперимент был поставлен на 4 группах лабораторных животных: 1-й контрольной и 3-х опытных. Животным 1-й опытной группы вводили пикамилон (внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг), 2-й – экстракт гинкго билоба (*per os* в дозе 120 мг/кг), а 3-й – совместно пикамилон и экстракт гинкго билоба, используя те же дозы и пути введения, что и при введении данных лекарственных средств при монотерапии. Контрольной группе вводили раствор натрия хлорида изотонический. Объёмы вводимых жидкостей во всех группах лабораторных животных были идентичными. Объекты исследования вводили спустя 2 ч после моделирования ишемии мозга в течение 3-х суток.

Оценку воздействия объектов исследования на показатели ПОЛ при церебральной патологии проводили по следующим показателям: диеновые конъюгаты (ДК) в ткани мозга, ТБК-активные продукты в левом и правом полушариях мозга, активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений), между сериями – по критерию инверсий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Экспериментально установлено, что терапевтическое применение экстракта гинкго билоба в условиях церебральной ишемии тормозит накопление ДК на 43,9% в правом и на 70,5% – в левом полушарии мозга. Введение животным экстракта гинкго билоба приводит также к снижению концентрации и вторичных продуктов ПОЛ как в левом (на 12,2%), так и в правом (на 23,6%) полушариях мозга.

Установлено, что терапия пикамилоном способствует снижению содержания первичных продуктов перекисидации в левом и правом полушариях мозга на 22,4 и 59,1% соответственно, а также, аналогично экстракту гинкго билоба, препятствует накоплению вторичных продуктов ПОЛ. Так, данный нейропротектор приводит к снижению концентрации ТБК-активных продуктов в левом на 19,0% и в правом на 17,9% полушариях мозга.

Совместное применение экстракта гинкго билоба с пикамилоном более эффективно, чем монотерапия исследуемым нейропротектором угнетает образование гидроперекисей липидов. При терапевтическом применении данной комбинации наблюдается снижение концентрации ДК на 58,9% в правом и на 36,4% в левом полушарии мозга. Комбинированное применение экстракта гинкго билоба и пикамилона способствует снижению накопления вторичных продуктов ПОЛ в обоих полушариях мозга: на 27,3% в левом и на 12% в правом. Важно отметить, что данная комбинация более эффективно, чем монотерапия пикамилоном, препятствует накоплению ТБК-активных продуктов в зоне повреждения.

При анализе влияния объектов исследования на активность ферментов антиоксидантной защиты выявлено, что в опытах с экстрактом гинкго билоба и пикамилоном наблюдается повышение активности каталазы как в артериальной (более чем на 50%), так и в венозной крови – на 10,6 и 42,5% соответственно. Исследуемая комбинация в большей степени, чем применение препаратов в отдельности, повышает активность каталазы (более чем 90%) в артериальной крови.

Анализ активности СОД в условиях ишемии мозга при терапевтическом введении объектов исследования свидетельствует, что комбинированное воздействие экстракта гинкго и пикамилона оказывает сопоставимый эффект на активность данного фермента с эффектами, которые были выявлены при применении каждого препарата в отдельности.

Вывод: экспериментально показано, что совместное применение пикамилона с экстрактом гинкго билоба при ишемии мозга более эффективно, чем монотерапия пикамилоном ограничивает процессы свободно-радикального окисления нейрональных мембран.

#### Библиографический список

1. Булаев, В.М. Клиническая фармакология экстракта листьев гинкго билоба / В.М. Булаев // *Медико-фармац. вестник*. – 1996. - № 7-8. – С. 33.
2. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцова В.И. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
3. Маршалл, В. Дж. Клиническая биохимия. - 2-е изд. / В. Дж. Маршалл: Пер. с англ. - М.-СПб.: Бином - Невский Диалект, 2002. - 384 с.
4. Трошин, В.Д. Острые нарушения мозгового кровообращения / Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. - Нижний Новгород, 2000. - 437 с.

УДК 615.281: 579

Т.С. Потехина, Е.И. Саканян, Н.А. Криштанова, М.В. Заварзина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Антимикробная активность полисахаридных фракций слоевищ цетрарии исландской

В Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии проводятся комплексные исследования различных групп биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения, в том числе и полисахаридов. Установлено, что растительные полисахариды обладают широким спектром биологического действия: иммуностропным, гепатопротекторным, энтеросорбирующим, противоопухолевым, антимикробным, общеукрепляющим. Одним из перспективных источников растительных полисахаридов является цетрария исландская. Ранее было исследовано фармакологическое действие, в том числе антимикробная активность комплексного экстракта цетрарии, содержащего БАВ различных групп [2].

В настоящей работе представлены результаты изучения антимикробной активности полисахаридных фракций, выделенных из слоевища цетрарии исландской. Выделение полисахаридов проводили по методу Кочеткова, который заключается в последовательной обработке измельченного сырья водой очищенной, кислотой хлороводородной, раствором гидроксида натрия и раствором кислоты уксусной. Такая обработка позволила выделить 4 фракции: водорастворимые полисахариды (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ), гемицеллюлозы А (ГЦ-А) и В (ГЦ-В). Было установлено количественное содержание фракций в исследуемом сырье. В связи с незначительным содержанием фракции ГЦ-В исследования их антимикробного действия не проводили. Для сравнения искусственно была составлена модель суммарного полисахаридного комплекса (СПСК), в котором все выделенные фракции содержались в пропорциях, соответствующих природному сырью.

Оценку антимикробного действия проводили методом микробиологического титрования по ГФ XI [1]. Микробная нагрузка составляла  $10^3$  клеток в пробе. Проверку сохранения жизнеспособности клеток проводили после высева на питательные среды. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Определение чувствительности различных видов микроорганизмов к исследуемым веществам

Вещество	Грамположительные бактерии									
	Staphylococcus aureus					Bacillus subtilis				
мг/мл	50	25	12,5	6,25	3,1	50	25	12,5	6,25	3,1
ВРПС	–	+	+	+	+	–	–	+	+	+
ПВ	+–	+–	+	+	+	–	+–	+	+	+
ГЦ-А	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
СПСК	–	–	–	–	+	–	–	–	+	+
Вещество	Грамотрицательные бактерии									
	Pseudomonas aeruginosa					Escherichia coli				
мг/мл	50	25	12,5	6,25	3,1	50	25	12,5	6,25	3,1
ВРПС	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ПВ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ГЦ-А	–	–	–	–	+	–	–	–	+	+
СПСК	–	–	–	+	+	–	–	–	+	+
Вещество	Дрожжевые грибы									
	Candida albicans									
мг/мл	50	25	12,5	6,25	3,1					
ВРПС	–	–	+	+	+					
ПВ	–	–	+	+	+					
ГЦ-А	–	–	–	–	+					
СПСК	–	–	–	+	+					

Примечания: «+» – активный рост; «–» – отсутствие роста; «+–» – образование единичных колоний.

Установлено, что фракция ВРПС практически не подавляет рост грамотрицательных бактерий – кишечной и синегнойной палочек, даже в концентрации 50 мг/мл и проявляет очень слабую антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*. Минимальной подавляющей концентрацией (МПК) для стафилококка является 50 мг/мл, а для бациллы – 25 мг/мл. Дрожжи *Candida* сохраняют жизнеспособность в присутствии полисахаридов этой фракции в диапазоне изученных концентраций. Таким

способность в присутствии полисахаридов этой фракции в диапазоне изученных концентраций. Таким образом, ВРПС практически не обладают антимикробной активностью.

По отношению к грамположительным бактериям пектиновые вещества ингибируют рост клеток, МПК составляет 25 мг/мл. Бактерицидным действием на клетки *Bacillus* пектины обладают в концентрации 50 мг/мл. Такая концентрация по действию на *Staphylococcus* является бактериостатической. Клетки кишечной палочки сохраняют жизнеспособность во всем диапазоне изученных концентраций, а по отношению к синегнойной палочке максимальная концентрация 50 мг/мл оказывает только бактериостатическое действие. Рост грибов рода *Candida* пектиновые вещества останавливают в концентрации 25 мг/мл.

Полисахаридная фракция гемицеллюлоз (ГЦ-А) проявляет более выраженную антимикробную активность. По отношению к грамположительным палочкам *Bacillus* минимальная бактерицидная концентрация фракции ГЦ-А составляет 12,5 мг/мл. Чувствительность клеток стафилококка несколько выше, для подавления их роста достаточно – 6,25 мг/мл. Из двух проверенных грамотрицательных бактерий более чувствительной оказалась *Pseudomonas*, минимальная бактерицидная концентрация составила 6,25 мг/мл. ГЦ-А в концентрации 12,5 мг/мл подавляют рост дрожжей *Candida albicans* и проявляют микоцидное действие.

Активность СПСК по отношению к грамположительным бактериям сопоставима с действием фракции ГЦ-А. Чувствительность двух грамотрицательных бактерий – синегнойной и кишечной палочек, а также грамположительной бациллы одинакова. Минимальная бактерицидная концентрация составляет 12,5 мг/мл. Рост дрожжей *Candida* суммарный полисахаридный комплекс подавляет в концентрации 12,5 мг/мл.

Результаты сравнения минимальных подавляющих концентраций исследуемых веществ по отношению к выбранным культурам представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Сравнение антимикробной активности полисахаридных фракций из цетрарии исландской

Вещество	Минимальная концентрация, подавляющая рост, мг/мл				
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		Грибы
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
ВРПС	50,0	25,0	–	–	–
ПВ	25,0	25,0	50,0	–	25,0
ГЦ-А	6,25	12,5	6,25	12,5	12,5
СПСК	6,25	12,5	12,5	12,5	12,5

Установлено, что активность фракции гемицеллюлозы-А по всему спектру проверяемых культур (бактерий и грибов) находится в пределах 6,25-12,5 мг/мл. Полученные показатели сопоставимы с активностью суммарного полисахаридного комплекса, большая часть которого приходится на долю ГЦ-А.

ВРПС и ПВ практически не проявляют антимикробную активность. Для подавления роста грамположительных бактерий требуется 25-50 мг/мл, а грамотрицательные даже при таких концентрациях веществ полностью сохраняют жизнеспособность.

**Библиографический список**

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11 изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып.2. - 400 с.
2. Сафонова, М.Ю. Фармакогностическое и фармакологическое изучение слоевищ цетрарии исландской – *Cetraria islandica* (L.) Ach.: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук / М.Ю. Сафонова. - СПб., 2002.

УДК 615.214:616-092.9

**А.А. Прокопов**

Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

**Биофармацевтические и доклинические фармакокинетические исследования как основа для I стадии клинических испытаний лекарственных средств**

Для обоснованного предложения по оптимальной лекарственной форме потенциального препарата необходимо выполнить комплекс биофармацевтических исследований по изучению влияния фармацевтических факторов на терапевтическую активность лекарственного средства (ЛС). Эти исследования целесообразно проводить на стадии разработки лекарственной формы для оптимизации её состава и технологии получения. К фармацевтическим факторам в первом приближении следует отнести физико-химические свойства лекарственного вещества, вид лекарственной формы и способ введения ЛС, природу используемых вспомогательных веществ, технологию изготовления лекарственной формы. Параметром оптимизации служит максимальная био-

доступность будущей лекарственной формы при ясно сформулированных показателях качества препарата, обеспечивающих его необходимые технологические и потребительские свойства.

Биодоступность изучается в экспериментах *in vivo* на лабораторных животных, поскольку имеет место генетическое сходство млекопитающих, из которого вытекает сопоставимая физиологическая реакция человеческого организма на введение препарата. Однако эксперименты на животных обладают рядом существенных недостатков: цена, время, трудоёмкость, необходимость закрывать глаза на этическую сторону этих опытов, тем более что для достижения статистической достоверности количество особей должно составлять значительное число, хотя на стадии изучения доклинической фармакокинетики разумно ограничить исследования одним видом животных.

И, таким образом, следует считать оправданным существование и использование альтернативных подходов в изучении экспериментальной фармакокинетики, в частности, определение биодоступности лекарственной формы в опытах *in vitro*. Обычно такие исследования выполняются посредством изучения связывания лекарственных веществ белками плазмы крови методами ультрацентрифугирования или равновесного диализа. Заслуживает внимания широко распространившееся за последнее время [1] моделирование пассивного транспорта через эпителий кишечника, для чего используется определённая культура колонректальных клеток.

Биофармацевтической характеристикой таблеток является их распадаемость, а для многих лекарственных форм – высвобождение (растворение) действующего начала. Время распадаемости определяют по времени прохождения содержимого таблетки через специальное вибрирующее сито в жидкости определённого состава. Тест на растворение всё же следует признать более предпочтительным, поскольку абсорбция препарата в кровь из быстро распадающейся таблетки может быть медленной в тех случаях, если будет низкой скорость высвобождения препарата из таблетки, а после её распада – из гранул или их агрегатов.

В России для изучения растворения утверждены тесты «вращающаяся корзинка» и «лопастная мешалка». Все типы применяющихся при выполнении этого теста устройств позволяют регулировать многочисленные факторы, влияющие на растворимость лекарственной формы – такие, как среда растворения (рН, ионная сила, вязкость), скорость вращения мешалки, геометрическая форма сосуда, температура. В качестве среды растворения обычно используют воду, сок желудочный искусственный или раствор кислоты хлороводородной при 37°C. Условия растворения таблеток следует подбирать таким образом, чтобы кинетика растворения соответствовала порядку кинетики всасывания препарата, так как в этом случае существенно возрастает возможность установления корреляции между биодоступностью таблеток в экспериментах *in vivo* и *in vitro*.

Простота и дешевизна тестов *in vitro* позволяет рассматривать их как альтернативу сложным и дорогостоящим исследованиям по изучению биодоступности препарата *in vivo*. Понятно, что в этом случае следует признать существование проблемы выявления корреляции между результатами экспериментов, полученных в этих принципиально различных условиях. Во всяком случае, требуется уверенность в сохранении достоверности полученной информации при её последующей экстраполяции на биологические объекты, на клинико-инструментальные и лабораторные исследования, призванные охарактеризовать терапевтическую эффективность лекарства.

Допустимо рассматривать корреляционные отношения между параметрами теста растворимости (процент вещества, растворившегося за определённый промежуток времени или, наоборот, время, необходимое для растворения определённого процента от взятого количества вещества) и параметрами фармакокинетики. Среди используемых *in vivo* параметров наиболее информативными являются  $C_{\text{макс}}$ , AUC, MRT, средняя концентрация вещества в плазме спустя 0,5 или 1 час после введения, максимальная скорость и кумулятивная экскреция препарата за определённый промежуток времени. Имеется аргументированное обоснование [2] того, что наиболее предпочтительно использовать в качестве показателя биодоступности *in vitro* величину времени, за которое растворяется 50% действующего вещества, а *in vivo* – время полуабсорбции препарата.

Тем не менее, при установлении корреляционных соотношений *in vitro/in vivo* к получаемым результатам следует относиться с осторожностью, поскольку имеются сообщения и о не вполне удачных попытках установить подобные соотношения. Или, с другой стороны, о том, что, несмотря на явные различия в скорости высвобождения *in vitro*, значимых различий между параметрами биодоступности сравниваемых лекарственных форм обнаружено не было.

В то же время результаты собственных исследований по определению биодоступности препаратов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* указывают на реальность получения достоверной информации о кинетике процессов абсорбции вещества в организме на основании кинетики высвобождения действующего начала из лекарственной формы в опытах *in vitro*. Так, например, нами получено хорошее соответствие между скоростью высвобождения биологически активного вещества из лекарственной формы в тесте *in vitro* и биодоступностью этой лекарственной формы в опытах *in vivo* для фенотропила и фенозан-кислоты.

Таким образом, фармакокинетические подходы позволяют на доклиническом уровне разрабатывать для новых препаратов лекарственные формы с заданными свойствами, а получаемая информация при изучении биодоступности в опытах *in vitro* может быть использована при разработке проектов ВФС и общих фармакопейных статей.

Развитие современной медицины, в том числе и в нашей стране, с 1980-х годов связано со становлением концепции и внедрением методов доказательной медицины, главная идея которой – применение в практике только тех методов лечения и диагностики, эффективность которых доказана на основе строгих научных принципов в результате клинических исследований. По определению основой клинических исследований нового ЛС является отчёт о его доклинических испытаниях.

Целью доклинических исследований ЛС является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности потенциального препарата. Поэтому требуются определённые гарантии того, что отчёт обеспечивает точное и обоснованное представление об этих качествах изучаемого вещества, а также и объективность данных, полученных в ходе исследования. Материалы доклинического исследования ЛС представляют собой комплект документов, включающий в себя отчёты по химическим, физическим, биологическим, микробиологическим, фармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и другим экспериментальным научным исследованиям, литературные данные относительно состава, показателей качества и методов контроля качества, свойств, специфической активности и безопасности ЛС.

Неотъемлемой и важнейшей частью материалов исследования являются данные, полученные при изучении экспериментальной фармакокинетики потенциального лекарства. Поскольку фармакокинетические исследования проводятся в соответствии с многочисленными и разнообразными схемами, целесообразно унифицировать этот вид работы, сделав её максимально информативной при минимизации требуемых затрат. Предлагаемые основные этапы доклинического исследования фармакокинетики оригинальных ЛС основаны на собственном опыте экспериментальной и теоретической работы и находятся в строгом соответствии с международными стандартами, прежде всего GLP.

Во-первых, необходимо иметь достаточно полную характеристику физико-химических свойств изучаемого соединения (субстанции потенциального препарата), начиная от растворимости, констант ионизации, липофильности, изомерии (геометрической и оптической) до устойчивости и возможности химических превращений в различных средах. Это необходимо, прежде всего, для выбора адекватного метода детектирования и извлечения препарата из биообъектов.

Во-вторых, надо иметь полную картину кинетики препарата в крови при различных способах введения.

В-третьих, особенно важно изучить распределение препарата по основным органам: почки (элиминация), печень (метаболизм), проникновение в мозг и в органы-мишени. На этом этапе необходимо определить коэффициент тропности препарата к органам (отношение концентрации в крови к содержанию в органе), позволяющее оценить возможную кумуляцию.

В-четвёртых, надо знать, что происходит с изучаемым веществом в процессе его метаболизма, установить строение метаболитов, выявить их количественные соотношения, их возможную связь с токсикологическим и фармакологическим эффектами.

В-пятых, изучается выведение препарата из организма животного: какими путями, в каком виде, с какой скоростью.

Результатом доклинических фармакокинетических исследований должна являться совокупность количественных характеристик поведения ЛС в организме. На основании этих характеристик разрабатываются рекомендации по регламенту проведения фармакокинетических исследований на 1-й стадии клинических испытаний потенциального лекарства.

По нашему мнению, на этапе доклинических исследований целесообразно применение международных стандартов качественной лабораторной практики GLP, которые в целях объективизации получаемых результатов предусматривают адекватное поставленным задачам системное изучение спектральных и хроматографических характеристик субстанций изучаемых препаратов и последующее использование комплекса современных физико-химических методов исследования (ВЭЖХ, УФ, ИК, ЯМР спектроскопии, масс- и хроматомасс-спектрометрии).

Таким образом, предлагаемая методология изучения экспериментальной фармакокинетики оригинальных лекарственных средств не противоречит, но дополняет в основной своей части правила лабораторной практики при проведении доклинических исследований лекарственных средств, утверждённые федеральным органом контроля качества лекарственных средств. Совокупность получаемых экспериментальных данных делает возможным организацию эффективного контроля, мониторинга и аудита испытаний, что даёт уверенность в эффективности, достоверности и обоснованности рекомендаций, содержащихся в материалах, направляемых в *Минздравсоцразвития РФ* для получения разрешения на клинические испытания лекарственного средства.

#### **Библиографический список**

1. *Мирошниченко, И.И. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 192 с.*
2. *Wagner, J.G. Fundamentals of clinical pharmacokinetics. – Hamilton, 1975. – 461 p.*

УДК 615.322.015.25:616.36-004.4.-092.9

Е.О. Сергеева, Е.Г. Доркина, Л.А. Саджая, Л.М. Павлова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Мембраностабилизирующее действие биофлавоноидов при остром алкогольном отравлении у крыс**

Ранее нами показано [1], что гесперидин, флавицин, диосмин и кверцетин при курсовом введении крысам обладают способностью повышать резистентность мембран и тормозить перекисное окисление липидов (ПОЛ), индуцированное введением тетрахлорметана (CCl<sub>4</sub>). Целью данной работы явилось изучение мембраностабилизирующего действия этих биофлавоноидов при остром алкогольном отравлении, при котором, как известно, наблюдается усиление ПОЛ.

Исследования проведены на белых беспородных крысах-самках весом 180-220 г. Контрольным животным внутрибрюшинно вводили 33% раствор спирта этилового в дозе 0,75 мл /100 г массы тела животного в течение 7 дней. Гесперидин, диосмин, флавицин и кверцетин вводили перорально в дозе 100 мг/кг в течение 5 дней до начала введения раствора спирта этилового, а затем совместно с ним. Животным контрольной группы вместо исследуемых флавоноидных соединений вводили такой же объём растворителя. Забой животных проводили путём декапитации через сутки после последнего введения. В сыворотке крови определяли активность кислой фосфатазы (КФ), являющейся маркером повреждения лизосомальных мембран, по методу Бессея, Лоури, Брока [2], используя стандартный набор «Ольвекс диагностикум». В постъядерной фракции печени измеряли активность фермента, связанного с клеточной мембраной гепатоцитов – 5'-нуклеотидазы [3], а также проводили оценку интенсивности спонтанного гемолиза эритроцитов по Ягеру [4], характеризующего резистентность клеточной мембраны эритроцитов.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, при остром алкогольном отравлении нами регистрировалось усиление спонтанного гемолиза эритроцитов в 2 раза (+98%), повышение активности в сыворотке крови лизосомального фермента КФ на 77% и снижение активности связанного с клеточной мембраной гепатоцитов фермента 5'-нуклеотидазы в постъядерной фракции печени на 50%.

**Таблица 1 – Мембраностабилизирующее действие биофлавоноидов при остром алкогольном отравлении у крыс, n=5-7**

Группы животных	Показатель		
	Кислая фосфатаза сыв. крови, Е/л	Гемолиз эритроцитов по Ягеру, %	5'-нуклеотидаза печени, мкг «Р»/мг белка
Интактные	44,8±1,99	8,3±1,09	171,6±16,33
Контроль (33% раствор спирта этилового)	79,09±5,44 <sup>++</sup> +77%	16,4±2,57 <sup>+</sup> +98%	85,3±18,54 <sup>+</sup> -50%
Гесперидин	51,1±6,22 <sup>*</sup> -35%	5,8±1,40 <sup>**</sup> -64%	115,9±15,46 <sup>+</sup> +36%
Диосмин	47,1±3,91 <sup>**</sup> -40%	9,7±0,67 <sup>*</sup> -41%	135,5±21,06 <sup>+</sup> +59%
Флавицин	33,6±3,39 <sup>**</sup> -57%	4,10±0,61 <sup>**</sup> -75%	152,7±16,64 <sup>*</sup> +79%
Кверцетин	44,8±3,43 <sup>**</sup> -43%	4,3±0,35 <sup>**</sup> -74%	129,7±18,09 <sup>+</sup> +52%

Примечания: + –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными; ++ –  $p < 0,01$  в сравнении с интактными животными; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с контролем.

Курсовое введение гесперидина, диосмина, флавицина и кверцетина привело к стабилизации клеточных и субклеточных мембран эритроцитов и гепатоцитов. Резистентность биомембран под влиянием данных биофлавоноидов изменилась в сторону полной нормализации по показателям КФ сыворотки крови и гемолиза эритроцитов по Ягеру. Так, активность КФ достоверно снизилась по сравнению с контролем на 35, 40, 57 и 43%, а спонтанный гемолиз эритроцитов – на 64, 41, 75, 74% соответственно. При этом достоверно более эффективное снижение этих показателей отмечалось у животных, получавших флавицин.

Полное восстановление активности фермента, связанного с клеточной мембраной гепатоцитов – 5'-нуклеотидазы, наблюдалось только под влиянием флавицина (+79%). У остальных групп животных, которым вводили другие исследуемые флавоноиды, хотя и наблюдалось увеличение активности данного фермента, но она не отличалась достоверно от таковой у контрольных животных (табл. 1).

### Выводы

1. При остром алкогольном отравлении у крыс в сыворотке крови повышается активность кислой фосфатазы, усиливается гемолиз эритроцитов и снижается активность 5'-нуклеотидазы в печени.
2. Флавоноидные соединения при остром алкогольном отравлении у крыс оказывают мембраностабилизирующее действие, повышая резистентность лизосомальных и клеточных мембран эритроцитов и гепатоцитов.
3. Наибольшей эффективностью мембраностабилизирующего действия обладает флавицин.

### Библиографический список

1. Антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие природных флавоноидов при остром экспериментальном СС1<sub>4</sub>-гепатозе / Е.Г. Доркина, Е.О. Паукова, Л.А. Саджая и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2005. – Вып. 60. - С. 336-338.
2. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
3. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
4. Строев, Е.А. Практикум по биологической химии: Учеб. пособие для фармац. вузов и фак. / Строев Е.А., Макарова В.Г. – М.: Высш. шк., 1986 – 231 с.

УДК 615.24.065 (048.85)

**А.В. Сергиенко, Л.Е. Зацепина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Обзор побочных эффектов гастропротекторных препаратов

Язвенно-эрозивное поражение желудка и 12-перстной кишки в виде самостоятельного и сопутствующего заболевания, как отрицательный токсический побочный эффект лекарственных средств, затрагивает все слои населения. В фармакотерапии воспалительного поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта наряду со специфическими гастропротективными препаратами, большое значение придается средствам, повышающим резистентность и регенеративную способность.

На рынке России представлен широкий ассортимент лекарственных средств, применяемых при гастритах и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти препараты представляют собой соединения из разных фармакологических групп и с различным механизмом действия. Фармакодинамические параметры этих препаратов предполагают наличие широкого спектра отрицательных побочных эффектов, которые являются определяющей позицией в плане ограничения длительного применения противоязвенных средств. В этой связи актуально и целесообразно исследование спектра побочных эффектов, противопоказаний и неблагоприятных факторов противоязвенных средств. Кроме того, неоднозначное влияние препаратов разных фармакологических групп на состояние кислотности при патологии желудка и кишечника требует отдельного детального изучения.

Лекарственные средства, применяемые при гиперацидной и нормоацидной секреции, включают следующие группы препаратов:

**Антациды и адсорбенты.** Препараты этой группы: альмагель, алмазилат фосфалюгель, альфогель, алюминия фосфат. Побочный эффект и нежелательные явления у них следующие: изменение вкусовых ощущений, отложения алюминия в костной и нервной ткани при нарушении функции почек. Снижают эффективность одновременно принимаемых препаратов. С осторожностью следует применять в пожилом возрасте. Снижают и замедляют абсорбцию индометацина, салицилатов, аминазина, антибиотиков тетрациклинового ряда, непрямым антикоагулянтов, бета-адрено-, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов. М-холиноблокаторы усиливают действие этих средств.

Гидроталцит не следует применять в возрасте до 6 лет. Снижает всасывание тетрациклинов, циметидина, дигоксина, производных кумарина. Уменьшает токсическое влияние НПВС на ЖКТ. Диосмектит уменьшает скорость всасывания из ЖКТ других веществ. Кальция карбонат: возможно вторичное усиление желудочной секреции. Магалдрат – ограничение возраста до 12 лет. Возможна стойкая потеря аппетита, необычная потеря массы тела, развитие остеопороза и остеомоляции при избыточном употреблении, цитраты могут повышать всасывание алюминия. Снижает и замедляет абсорбцию индометацина, салицилатов, аминазина, антибиотиков тетрациклинового ряда, непрямым антикоагулянтов, β-адрено-, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов. М-холиноблокаторы усиливают действие магалдрата. При приеме этого препарата необходимо обеспечить достаточное поступление фосфора с пищей, нельзя запивать кислотосодержащими напитками. При одновременном применении с препаратами в кишечнорастворимой оболочке возможно раздражение желудка и 12-перстной кишки, а также окрашивание кала: крапчатое или белесоватое. Натрия гидрокарбонат усиливает эффект гипотензивных средств. Снижает и замедляет абсорбцию индометацина, салицилатов, аминазина, антибиотиков тетрациклинового ряда, непрямым антикоагулянтов, β адрено-, H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов. М-холиноблокаторы усиливают действие натрия гидрокарбоната. Препарат вызывает вторичную гиперсекрецию, обеспеченную раздражающим действием образовавшегося СО<sub>2</sub>. Наблюдается потеря аппетита. Сималдрат уменьшает всасывание тетрациклина, про-

пранолола, изониазида. При диабете и чувствительности к молочным белкам предпочтительнее суспензия, не содержащая сахар. Сукралфат, маалокс, ренни, дайджин нарушают всасывание тетрациклинов. Висмута субнитрат, висмута трикалия дицитрат – наблюдается отёк век и десен, пигментация на языке. С тетрациклинами образует комплексы, увеличения концентрации висмута в крови. Совместим с холинолитиками и спазмолитиками.

**М-холиноблокаторы.** Пирензипин нарушает ритм сердечных сокращений, вызывает сухость во рту, головокружение, диспепсии, нарушает функции ЖКТ. Другие желудочно-кишечные средства: даларгин вызывает в основном диспепсические расстройства и аллергические реакции. Ганглиоблокаторы: пирилен, пентамин. Противопоказаны при атонии желудка и кишечника, болезнях сердца. Блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов: 1 поколение: циметидин, гистодил. Провоцируют побочные эффекты: гинекомастия, проявления андрогенного действия, снижение всасывания витамина  $B_{12}$ . Эти препараты в сочетании с цитостатиками увеличивают риск развития нейтропении. Снижают эффект андрогенов, барбитуратов, увеличивают – метронидазола и М-холиноблокаторов. Замедляют абсорбцию аминазина. 2 поколение: ранитидин (ранисан). Быстрорастворимые таблетки содержат натрий, что необходимо учитывать при назначении пациентам с гипертензией: показано ограничение приёма этих средств, либо снижение дозы. Нежелательно принимать больным с фенилкетонурией и получающим аспартам. 3 поколение: фамотидин (квamatел, ульфамид) в случае применения с антацидами, перерыв между их приёмами должен быть не менее 1-2 часов. Уменьшают всасывания кетоназола.

**Ингибиторы  $Na^+ - K^+$ -АТФазы (протоновой помпы).** Омепразол (омез) – гинекомастия, боль в грудной клетке. Изменяют биологическую доступность любых веществ, всасывание которых зависит от рН желудка. Приготовленный инфузионный раствор может быть использован не позднее 12 часов при растворении на физиологическом растворе, и 6 часов, если растворитель – декстроза. Лосек, лансопризол (ланзап, ланпро) – ограничение возраста до 18 лет, с осторожностью назначают в пожилом возрасте (лечение следует начинать с половинной дозы, постепенно её увеличивая). Возможен гриппоподобный синдром. Отмечаются повышение активности печёночных ферментов, боли в животе, тошнота, кандидозы ЖКТ. Ингибиторы протоновой помпы влияют на аппетит. Возникает депрессия, тревога, головокружение, сонливость. Возможно воспаление дыхательных путей, тромбоцитопения, анемия, фотосенсибилизация, алопеция. При одновременном применении с антацидами назначают ингибиторы протоновой помпы за час до или после 1-2 ч их приёма. При применении пантопрозола возможна гипергликемия, миалгия, лихорадка, эозинофилия, гиперлипопротеинемия, гиперхолестеринемия. Препарат уменьшает абсорбцию рН зависимых лекарств, не влияет на гормональные контрацептивы. Контроль повышает активность печёночных ферментов, возникают боли в животе, тошнота, также влияет на аппетит, возможны кандидозы ЖКТ, депрессия, тревога, головокружение, сонливость, воспаление дыхательных путей. Рабепрозол увеличивает массу тела, индуцирует гриппоподобный синдром, лейкоцитоз. При сочетании с дигоксинном, кетоназолом необходима корректировка доз. При сонливости нужно отказаться от вождения автомобиля. Не взаимодействует с жидкими антацидами. Пилобакт способствует транзиторному повышению печёночных трансаминаз. Замедляет элиминацию фенитоина, диазепам, варфарина, потенцирует эффект пероральных антикоагулянтов.

**Гастропротекторы с разным механизмом действия и фармакодинамическими параметрами.** Энпростил нарушает всасывание тетрациклинов, вызывает диспепсические расстройства. Сукралфат так же нарушает всасывание тетрациклинов, способен вызывать диспепсические расстройства, нарушать ритм сердца и поражать почки. Вентер, де-нол вызывают отёк век и десен, пигментацию на языке. С тетрациклинами образуют комплексы, увеличивают концентрации висмута в крови. Совместимы с холинолитиками и спазмолитиками. Трибимол оказывает побочные эффекты, такие, как диспепсические расстройства, аритмии, аллергические реакции.

Наиболее важными регулирующими факторами внешней среды на состояние слизистой оболочки желудка и кишечника являются характер питания и вещества, регулирующие обмен. При заболевании желудка и кишечника большое значение имеют нефармакологические факторы, такие, как отказ от вредных привычек, благоприятная психологическая атмосфера, соблюдение режима и характера питания (диета). Даже при однократных приступах гастрита необходимо соблюдать некоторые правила питания: принимать пищу понемногу в одни и те же часы, не реже 5-6 раз в день, избегать слишком горячей или слишком холодной пищи, оптимальная температура еды – 15-35°C.

Можно сделать вывод, что все перечисленные препараты, применяемые при воспалительных язвенно-эрозивных поражениях желудка и кишечника, при разном значении желудочной кислотности имеют общие противопоказания и индивидуальные ограничения к применению. К общим противопоказаниям относятся следующие: период кормления грудью, беременность, тяжёлые заболевания сердца, печени, почек, открытые внутренние кровотечения, злокачественные новообразования. Очень осторожно назначать в детском и пожилом возрасте. Возможны аллергические реакции и побочные действия, систематизировать которые целесообразно по патогенетическому фактору, т.е. по органам и системам, в которых возникает патология.

**Классификация побочных эффектов гастропротекторов**

1. Со стороны органов ЖКТ: сухость во рту, изменение аппетита, тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея, запор, изменение вкусовой чувствительности, кандидозы, стоматиты.
2. Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, недомогание, астения, головокружение, депрессия, тревога, нарушение зрения.
3. Со стороны опорно-двигательного аппарата: мышечная слабость.
4. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, лейкоцитоз, анемия.
5. Со стороны мочеполовой системы: гематурия, протеинурия, инфекция мочевых путей.
6. Со стороны кожных покровов: фотосенсибилизация, дерматиты, алопеция.
7. Со стороны иммунной системы: при длительном приёме проявляются иммунотоксичность, аллергические реакции, хронизация воспалительных процессов.

Предложенная классификация отрицательных побочных эффектов гастропротекторных средств поможет понять механизмы вторичного повреждения препаратов органам и тканям. Кроме того, облегчит изучение патогенетических механизмов препаратов данной группы и процесс усвоения фармакологии препаратов, влияющих на функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта.

**Библиографический список**

1. Гуцин, И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И.С. Гуцин. – М.: Фармарус Принт, 1998. – 252 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. - М.: Медицина, 1993. - Т. 1. С. 229-394.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. - М.: Медицина, 1993. - Т. 2. С. 197-200.
4. Покровский, А.А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи / А.А. Покровский. - М.: Медицина, 1979. - 184 с.
5. Регистр лекарственных средств России / Под ред. Г.Л. Вышковского. - М, 2005. - С. 72-1012.
6. Сергиенко, А.В. Фармакология гастробиолога / А.В. Сергиенко. – Пятигорск, 2005. - 152 с.
7. Сергиенко, А.В. Воспаление, его фармакологическая коррекция / Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. - Пятигорск, 2004. - 188 с.

УДК 340.6:347

**Е.Н. Степанова, В.Н. Куклин, А.В. Киреева**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

**Изучение лекарственных препаратов, используемых при абстинентном синдроме и их фармакологическое исследование**

В связи с изменением социально-экономической ситуации в нашей стране, расширением зарубежных контактов всё большую важность приобретают проблемы, касающиеся молодежи. Среди них – наркомания – «бич» 20 и 21 веков. Проблема злоупотребления наркотическими веществами, а также веществами, обладающими подобным действием на организм, приобретает всё большие масштабы и начинает угрожать государственной безопасности Российской Федерации. По данным Российской Академии медицинских наук, число только официально зарегистрированных наркозависимых людей за последнее десятилетие возросло в 10 раз. Злоупотребление наркотическими веществами относится к разряду наиболее важных социальных проблем. Наркомания во многих регионах России приобретает характер эпидемии. Средний возраст начинающих принимать наркотики составляет 14,2 лет. Каждый наркоман вовлекает в свою деятельность в среднем ещё 15-20 человек. Особую озабоченность в последнее время вызывает наметившееся злоупотребление лекарственными препаратами, обладающими обезболивающим эффектом, а также снотворным и седативным действием лицами с наркозависимостью. За последние несколько лет на чёрном рынке крупных городов стал интенсивно увеличиваться спрос на препараты для снятия абстинентного синдрома. К числу таких препаратов следует отнести : буторфанол, кеторолак, зопиклон, феназепам, терпинкод, амитриптилин, прометазин, доксиламин; круг таких препаратов постоянно расширяется. Свободный доступ к этим препаратам, возможность приобретения их способствует распространению наркомании. Известно, что лица, постоянно принимающие наркотические вещества, становятся зависимыми от них, причём зависимость наблюдается как психическая, так и физическая. При отмене приёма наркотического вещества появляются признаки абстинентного синдрома. Сначала у больного отмечается состояние неудовлетворённости, напряжения, затем появляются расширение зрачков, зевота, слезотечение, насморк. Чувство озноба сменяется чувством жара, появляется потливость и слабость. Мышцы тела становятся напряжёнными. Наконец появляются сильные боли. Могут появиться диспептические явления, боли в животе, кишечнике, рвота, понос.

Если в такой момент больной с наркозависимостью не имеет возможности приобрести наркотик, он ищет ему замену. Приобретаются препараты, которые могут облегчить хотя бы на время все неприятные вышеописанные симптомы. К числу таких препаратов относятся упомянутые выше.

Увеличение спроса на данные препараты, как показали проведённые статистические исследования, привело к увеличению числа острых отравлений ими, в том числе и со смертельным исходом. По данным *Бюро судебно-медицинских экспертиз г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области*, а также *Центра по лечению острых отравлений СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе* следует отметить: число отравлений препаратом терпинкод составило в 2004 году 18, доксиламином – 9, кеторолаком – 7, зопиклоном – 10, amitриптилином – 280, производными 1,4 бензодиазепамина, в том числе и феназепамом – 1066.

Помимо случаев отравления индивидуальными веществами, обнаруживаются случаи отравлений смесями нескольких веществ. Кодеин встречается в сочетании с морфином, димедролом, производными фенотиазина, производными 1,4 бензодиазепамина, снотворными средствами. Отмечены отравления феназепамом в сочетании с амфетаминами, димедролом, морфином, фенобарбиталом, хлордиазепоксидом, диазепамом, трамадолом, карбамазепином, хингамином. С целью оценки спроса на препараты данной группы было проведено анкетирование сотрудников некоторых аптечных организаций Санкт-Петербурга. В опросе приняли участие провизоры и фармацевты. Были выявлены следующие тенденции: основную массу потребителей составляет мужское население (53%), в возрасте от 25 до 40 лет (59%), чаще всего причиной покупки является самостоятельное решение (53%), реже – рекомендация провизора (26%) и врача (23%). Сезонность в спросе на препараты не наблюдается. В подавляющем большинстве случаев фирма-производитель лекарственного препарата значения не имеет. На спрос препаратов влияют в основном совместимость с другими лекарственными препаратами (в том числе с алкоголем), пролонгированность действия, побочные эффекты. Препараты зопиклон, amitриптилин, доксиламин, зопиклон покупаются, как правило, по 1 упаковке одним покупателем. Препараты феназепам, терпинкод, буторфанол, прометазин приобретаются по 2-3 упаковки одним покупателем, причём ампулы буторфанола и прометазина могут приобретаться одним лицом несколько раз за смену. Следует отметить, что ужесточение мер по отпуску препарата зопиклон привело к снижению количества отравлений данным препаратом.

Таким образом, на основании проведённых социологических исследований можно сделать следующие выводы:

1. Наметила тенденция злоупотребления такими лекарственными препаратами, как прометазин, буторфанол, доксиламин, терпинкод, зопиклон, кеторолак, amitриптилин, феназепам лицами с наркозависимостью.
2. Увеличился интерес к этим препаратам в аптечных организациях.
3. Возросло число отравлений данными препаратами, в том числе и со смертельным исходом.
4. Не на все перечисленные лекарственные соединения существуют методики их химико-токсикологического исследования в объектах биологического происхождения.
5. Выявлено, что среди возрастных групп лиц, употребляющих вышеперечисленные препараты, большой удельный вес составляют подростки.
6. Специалисты аптечных организаций не прогнозируют уменьшение спроса на эти препараты в ближайшее время.
7. Необходимо ужесточить контроль за отпуском препаратов, используемых при абстинентном синдроме, особенно лицам, не достигшим совершеннолетия.

#### **Библиографический список**

1. Веселовская, Н.В. Наркотики / Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. - М., 2000. - 150 с.
2. Веселкина, О.В. Основные критерии выбора метода для анализа лекарственных препаратов / О.В. Веселкина // «Количественная ВТСХ» Проблемы и их решение: 2-ая школа семинар. - Научно-технический центр «Ленхром», Институт высокомолекулярных соединений РАН, 2002. - С. 7-8.
3. РЛС – Энциклопедия лекарств. - 12-е изд., пер. и доп. / Под ред. Г.Л. Вышковского, Ю.Ф. Крылова / М.: РЛС-2004, 2004. - 1440 с.
4. Федеральная целевая программа «Комплексные меры противодействия злоупотреблению наркотиками и их незаконному обороту на 2004 год».

УДК 340.6:347

**Е.Н. Степанова, Г.И. Нежинская, В.Н. Куклин, А.Л. Владыкин**

**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург**

#### **Токсикологическое и фармакологическое исследование метацина**

Патогенетические механизмы повреждения желудка при экстремальных воздействиях связаны, в частности, с усилением парасимпатических влияний на висцеральные органы [3]. Роль иммунной системы в холинозависимых механизмах язвообразования, возможно, связана с тем, что лимфоциты также становятся мишенью действия холинотропных средств, благодаря наличию м-холинорецепторов на их поверхности [1]. Очевидно,

что с помощью м-холинолитика можно воздействовать не только автономно на м-холинорецепторы, но и влиять на иммунологическое звено эксацербации патологического процесса. Достаточно актуально изучение методов определения метацина и его метаболитов в биологических жидкостях для выяснения токсических свойств препарата, снижающих его терапевтическую эффективность.

Целью работы явилось изучение на модели водоиммерсионного стресса (ВИС) профилактики метацином стресс-индуцированного поражения желудка, а также разработка методов изолирования и определения метацина и его метаболитов в биологических жидкостях.

Оценка терапевтической эффективности метацина при язвообразовании отрабатывалась на модели водоиммерсионного стресса (ВИС). Работа выполнена на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г, полученных из питомника «Ранпалово» РАМН. ВИС подвергали животных, находящихся в течение 24 ч на голодной диете, которых помещали в специальные проволочные камеры и погружали на 7 ч в воду (23°C) до уровня мечевидного отростка. После ВИС у них под эфирным наркозом извлекали желудки и оценивали степень поражения слизистой оболочки [5].

Метацин вводили (однократно, внутривентриально в 0,5 мл растворителя – 0,9% раствора натрия хлорида) при фармакопрофилактике за 30 мин, а при иммунопрофилактике – за 5 и за 14 суток до ВИС. Контролем служили крысы, получавшие в эти сроки растворитель.

Статистическую обработку материалов проводили по t-критерию Стьюдента.

Анализ схем профилактики ВИС метацином показал, что введение метацина за 30 мин до ВИС приводило к блокаде м-холинорецепторов желудка, что сопровождалось снижением деструктивных изменений в его слизистой оболочке ( $p < 0,001$ ,  $n=30$ ), (табл. 1). При введении метацина за 5 суток до ВИС противоязвенный эффект был ниже ( $p < 0,05$ ,  $n=30$ ), чем при введении его за 14 суток до ВИС ( $p < 0,001$ ,  $n=30$ ), что может быть связано с активностью иммунной системы. Это подтверждается известными данными о том, что снижение патофизиологических изменений в желудке крыс (применение эссенциале) при ВИС сопровождается увеличением активности В-лимфоцитов [4]. С одной стороны, очевидно, что стимуляция В-лимфоцитов – это неспецифическая реакция, которую могут вызвать разные препараты с иммуностропной активностью, с другой стороны – усиление активности В-лимфоцитов может влиять на патогенез язвообразования в желудке.

Таблица 1 – Степень деструкции слизистой желудка (баллы) при профилактике водоиммерсионного стресса метацином

Препарат	Сроки введения крысам метацина (до ВИС)		
	за 30 мин	за 5 суток	за 14 суток
Контроль (0,9% раствор натрия хлорида)	3,2±0,2	3,3±0,4	3,3±0,2
Метацин, 2 мг/кг	1,3±0,2***	2,2±0,1*	0,7±0,1***

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий по сравнению с контролем.

На первом этапе химико-токсикологических исследований проводился подбор оптимальных условий изолирования метацина из его лекарственной формы. Как показал эксперимент, наиболее полное извлечение метацина из таблеток происходит прямой экстракцией ацетоном. Далее подбирались оптимальные условия обнаружения выделенного метацина методом тонкослойной хроматографии с использованием различных систем растворителей, сорбентов и проявителей. В качестве сорбентов использовались готовые пластинки «Силуфол» и «Сорбфил». Как показали исследования, при использовании пластинок «Силуфол» наиболее целесообразно применять систему растворителей: спирт этиловый – раствор аммиака 25% (100:1,5), величина  $R_f$  метацина в этих условиях – 0,85, при использовании системы растворителей: хлороформ – ацетон – раствор аммиака 25% в соотношении 12:24:1, величина  $R_f$  метацина – 0,33. При использовании пластинок «Сорбфил» лучше применять систему растворителей: хлороформ – ацетон – раствор аммиака 25% в соотношении 12:24:1, величина  $R_f$  метацина в этих условиях – 0,3. Детекция метацина на пластинках «Силуфол» осуществлялась: УФ облучением при 254 нм, раствором кислоты серной концентрированной (красное окрашивание), раствором ванилина 5% в кислоте серной концентрированной (оранжевое окрашивание). На пластинках «Сорбфил» детекцию метацина можно проводить реактивом Драгендорфа (ярко-оранжевое окрашивание), раствором альдегида салицилового 1% в кислоте серной концентрированной (розовое окрашивание при нагревании при температуре 110°C в течение 5 минут), раствором ванилина 5% в кислоте серной концентрированной (красно-фиолетовое окрашивание при нагревании в тех же условиях). Для последующего обнаружения метацина и его метаболитов, выделенных из биологических жидкостей, были подобраны оптимальные условия хроматографического разделения и обнаружения метацина и его метаболитов – холина и 2-гидрокси-2,2-дифенилуксусной кислоты на пластинках «Сорбфил» и «Силуфол». Холин и метацин хорошо разделялись на пластинках «Сорбфил» в системе растворителей: спирт этиловый – раствор аммиака 25% в соотношении 100:1,5. Величина  $R_f$  метацина в этих условиях – 0,33, холин – 0,9 (проявитель – реактив Драгендорфа). Окси-производное дифенилуксусной кислоты на пла-

стинках «Силуфол» и «Сорбфил» в системе растворителей: хлороформ – ацетон в соотношении 9:1 проявлялось раствором ванилина 5% в кислоте серной концентрированной (фиолетовое окрашивание) и раствором альдегида салицилового 1% в кислоте серной концентрированной (сине-фиолетовое окрашивание). Величина  $R_f$  вышеуказанной кислоты в этих условиях равнялась 0,88.

Таким образом, проведённые эксперименты показали эффективность профилактики ВИС, которая может быть обеспечена однократным применением м-холинолитика, что приводит к блокаде м-холинорецепторов желудка (за 30 мин до ВИС) и к стимуляции лимфоцитов (за 5 и 14 суток до ВИС). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии токсических свойств при однократном применении м-холинолитика, что может иметь значение при профилактике стрессовых язв. Разработаны условия обнаружения и разделения метацина и его метаболитов методом тонкослойной хроматографии с целью дальнейшего использования разработанных условий для определения метацина и его метаболитов в биологических жидкостях. Эти же условия могут быть использованы для очистки метацина и его метаболитов, выделенных из биологических объектов, с целью их дальнейшего определения методом спектрофотометрии или другими физико-химическими методами анализа.

#### **Библиографический список**

1. М-холинергические рецепторы В-лимфоцитов мышей в процессе иммунного ответа / А.Д. Адо, М.М. Гольдштейн, С.А. Кравченко, Т.Н. Фомина // Бюл. эксперим. биол. – 1986. – Т. 104, № 5. – С. 587-589.
2. Лосев, Н.А. Влияние холинопотенцирующих и холиноблокирующих средств на репаративные процессы в поврежденной слизистой оболочке желудка крыс / Н.А. Лосев, Н.Н. Кузнецова // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1992. – Т. 55, № 5. – С. 15-17.
3. Утешев, Б.С. Эффективность иммуномодулирующего действия эссенциале и модифицированных им эритроцитов животных / Б.С. Утешев, И.Л. Ласкова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 6. – С. 52-55.
4. Leitold M., Merk A. Methods for the evaluation of some NSAID (non-steroids antiinflammatory drugs) that induced gastric damage in rats // *Advances in Experimental ulcer*. – 1981. – P. 27-36.
5. Rinnter I., Felsner P., Falus A. et al. Cholinergic signals to and from the immune system // *Immunol. Lett.* – 1995. – Vol. 44, № 2-3. – P. 217-220.

УДК 615.22.03

**Таниб Муфид Камел**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Фармакотерапия поливалентной сосудистой патологии беникаром**

Фармакотерапия поливалентной патологии сосудов и сердца первичной и вторичной этиологии по-прежнему остаётся актуальной проблемой. Ассортимент лекарственных препаратов с разносторонним влиянием на патологию сердечно-сосудистой системы, в том числе и гипертензии, требует постоянного дополнения. Учитывая длительный характер фармакотерапии сосудистой патологии как первичной, так и вторичной, низкая токсичность сосудистоактивных препаратов выходит на первый план, наряду с их многосторонней фармакологической активностью. В США внедрён в клинику препарат ольмесартана медоксомил (беникар) – ингибитор ангиотензиновых рецепторов. В этой связи, изучение влияния ольмесартана медоксомила на показатели кардиогемодинамики и мозговой кровотока лабораторных животных в условиях экспериментальной нормы и патологии рационально и перспективно.

Патология сосудов и сердечной деятельности является заболеванием с поливалентной этиологией и прогрессирующим патогенезом. Длительное повышение артериального давления может привести к поражению органов-мишеней и развитию ряда осложнений: инсульта, энцефалопатии, гипертрофии левого желудочка, сердечной, почечной недостаточности и других. Патология сосудов усугубляет развитие атеросклеротического процесса, повышает риск развития стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной остановки сердца. В то же время адекватные терапевтические мероприятия способны снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, улучшить течение и прогноз артериальной гипертензии. Это обуславливает важность своевременного поиска сосудисто-активных препаратов, способных оказывать антигипертензивное действие при разных стадиях и формах артериальной гипертензии.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить такие задачи, как определение влияния ольмесартана медоксомила на показатели кардиогемодинамики и на мозговой кровоток у крыс в условиях экспериментальной нормы; изучить влияние ольмесартана медоксомила на мозговой кровоток у крыс в условиях патологии (инсульт мозга) при профилактическом и лечебном воздействии; изучить фармакологию ольмесартана медоксомила с помощью биологических анализаторов: атропина, дофамина, адреналина, доксазозина, добутамина, метопролола.

Экспериментальное исследование беникара проводили с использованием следующих методов:

- регистрация параметров гемодинамики миокарда с помощью компьютерной программы “*Bioshell*” на бодрствующих животных;

- регистрация объёмной скорости мозгового кровотока методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса в области стока синусов.

В результате исследований на лабораторных животных (крысах) установлено наличие у беникара фармакологической активности при поливалентной сосудистой патологии. Получены оригинальные данные о его влиянии на сердечно-сосудистую систему при физиологической норме, а именно – на показатели центральной гемодинамики. Впервые показано, что олмесартана медоксомил у бодрствующих животных оказывает кардиопротективное действие при внутриартериальной нагрузке объёмом, достоверно уменьшая индекс энергетических затрат сердца. Установлено, что олмесартана медоксомил в разных дозах достоверно снижает максимальное левожелудочковое и конечное диастолическое давление у бодрствующих крыс в условиях экспериментальной гиперволлюмической гипертензии и ишемического инсульта. Кроме того, в условиях инсульта олмесартана медоксомил нормализует сократимость миокарда, снижение которой отмечалось в контрольных группах животных.

Эти данные позволяют судить об оптимизации деятельности сердечно-сосудистой деятельности при введении беникара. Проведённые фармакологические исследования позволили установить кардиопротекторное и церебропротекторное свойство олмесартана медоксомила. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности изученного препарата, о возможности расширения показаний к применению в медицинской практике и о целесообразности дальнейших исследований в этом направлении. Проведённые исследования расширяют фармакодинамические данные о влиянии олмесартана медоксомила на кардиогемодинамику у бодрствующих крыс в условиях нормы и при патологических состояниях. Олмесартана медоксомил (беникар) – перспективный препарат для лечения и профилактики поливалентной патологии коронарных и церебральных сосудов. Полученные результаты позволяют расширить спектр фармакодинамических параметров препарата беникара, что может оказать реальное содействие клинической практике в терапии патологии сосудов различной этиологии и характера развития патогенеза.

#### **Библиографический список**

1. Гогин, Е.Е. *Гипертоническая болезнь* / Е.Е. Гогин. - М., 1997. - 400 с.
2. Шулушко, Б.И. *Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунологических показателей при эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии* / Шулушко Б.И., Балясникова Т.Н. // *Клинич. медицина*. – 1993. – Т. 71, № 6. – С. 24-27.
3. Folkow, B. *How hypertension develops: the latest theory* / B. Folkow // *Am. in Mid-life Male*. – 1990. – Vol. 11. – P. 3-4.
4. Беленков, Ю.Н. *Изучение возможности определения объёмов турбулентных потоков крови методом доплер-эхокардиографии (экспериментальное исследование)* / Ю.Н. Беленков, И.В. Шаталова, В.А. Воронин // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1996. – Т. 121, № 4. – С. 477-480.
5. Меерсон, Ф.З. *Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца* / Ф.З. Меерсон. - М., 1984. - С. 121.

УДК 615.322.015:616.36-099

**А.Ю. Терехов, Е.Г. Доркина, Э.Т. Оганесян, Е.П. Парфентьева, Ж.В. Подгорная, Я.И. Биляч, Е.С. Ващенко**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

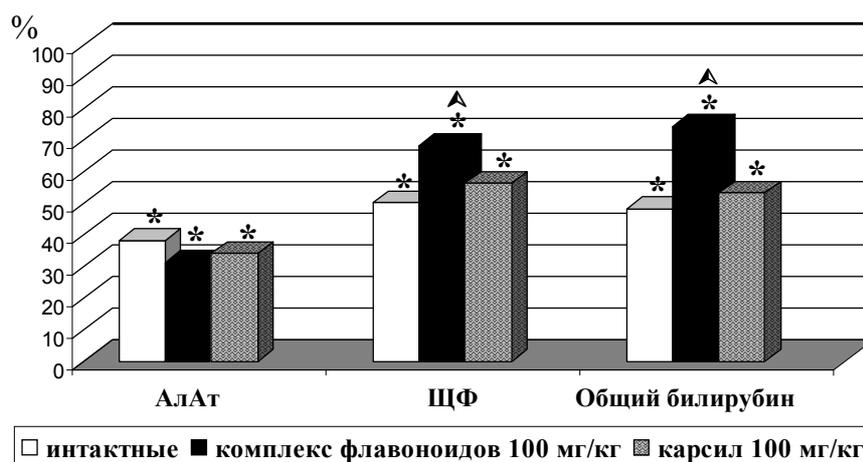
### **Защитная активность комплекса флавоноидов из цветков бархатцев распротёртых (*Tagetes patula* L.) при остром этаноловом поражении печени**

Проблема злоупотребления этанолсодержащими напитками в мире и в нашей стране, где отмечается один из самых высоких уровней потребления алкоголя, в том числе низкокачественных продуктов, остаётся довольно остро. Чрезмерное потребление алкоголя, в связи с его довольно выраженной гепатотоксичностью, нередко сопровождается развитием различных форм алкогольной болезни печени, по праву относящейся к числу наиболее актуальных проблем современной гепатологии в первую очередь в силу своей широчайшей распространённости и высокой легальности. Вследствие этих причин и высокой гепатозащитной активности комплекса флавоноидов из цветков бархатцев распротёртых (*Tagetes patula* L.), установленной при CCl<sub>4</sub>-гепатозе и индометациновом поражении печени [1], нами проведено изучение их гепатопротекторного действия при остром этаноловом поражении печени.

Этаноловое поражение печени воспроизводили путём двукратного внутрибрюшинного введения 33% водного раствора спирта этилового в сутки в дозе 0,75 мл/100 г массы тела животного в течение 7 дней. Комплекс флавоноидов и препарат сравнения карсил в дозе 100 мг/кг начинали вводить за 5 дней до введения спирта, а затем на фоне воспроизведения модели в течение ещё 7 дней. Забой животных производили через 12 часов после последнего введения. В качестве контроля выступали животные, которым вводили аналогичные объёмы растворителя. О состоянии печени судили по следующим показателям: активности аланинаминотрансферазы

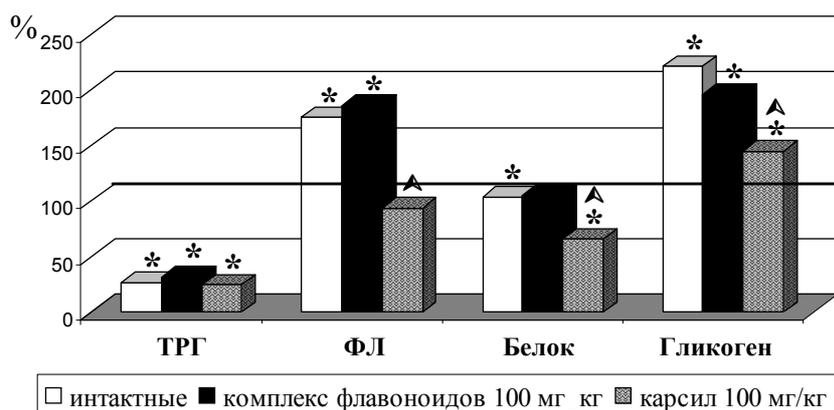
(АлАт) (по методу Reitman S. и Frankel S.), щелочной фосфатазы (ЩФ) (по методу Bessey O.A., Lowry O.H., Brock M.I.), уровню общего билирубина (по Йендрашику) [2], содержанию фосфолипидов (ФЛ) в липидном извлечении из печени (полученном по Folch., 1960 г.), содержанию триглицеридов (ТГ) (по Gottfrieds S.P., Rosenberg B. в модификации Сентебовой) [3], общему белку (метод Лоури и соавт. в модификации Миллера) [5] и гликогена (по реакции с фенолом) [4].

Как видно из данных, представленных на рис. 1-2, развитие алкогольного поражения печени сопровождалось увеличением по сравнению с интактными животными в сыворотке крови активности АлАт на 166%, активности ЩФ на 101% и содержания общего билирубина на 111%, ростом в печени содержания ТГ в 3,7 раза, уменьшением уровня ФЛ на 43% и содержания гликогена на 55%, уровень белка в печени практически не отличался от значения здоровых животных.



**Рисунок 1 – Влияние комплекса флавоноидов на некоторые показатели сыворотки крови при остром этаноловом поражении печени. 100 % – контрольные животные;**

\* – достоверно по отношению к контрольным животным;  
 ▲ – достоверно по отношению к интактным животным



**Рисунок 2 – Влияние комплекса флавоноидов на некоторые показатели печени при остром этаноловом поражении печени. 100 % – контрольные животные;**

\* – достоверно по отношению к контрольным животным;  
 ▲ – достоверно по отношению к интактным животным

Лечебно-профилактическое применение комплекса флавоноидов из цветков бархатцев распространённых на фоне алкогольной интоксикации нормализовало, как это видно на рис. 1, активность АлАт и вызвало достоверное по отношению к контролю снижение в сыворотке крови активности ЩФ на 32%, содержания общего билирубина на 26%. Кроме того, у животных, получавших комплекс флавоноидов (рис. 2), отмечено восстановление до интактных значений содержания в печени ТРГ, ФЛ и печёночного запаса гликогена.

В группе животных, получавших карсил (рис. 1), отмечено снижение активности АлАт в сыворотке крови по сравнению с контрольными животными на 66%, активности ЩФ – на 44%, содержания общего билирубина – на 47%, причём эти показатели достоверно не отличались от аналогичных показателей у здоровых животных, то есть полностью нормализовались. Кроме того, под влиянием карсила нормализовалось (рис. 2) содержание в печени ТРГ, а также достоверно увеличился на 45% по отношению к контролю уровень гликогена, который оставался всё же ниже, чем у интактных животных на 35%. Практически не изменилось по сравнению с контрольными значениями содержание в печени ФЛ.

Таким образом, исходя из выявленных изменений изученных биохимических показателей сыворотки крови и печени, можно заключить, что введение крысам этилового спирта приводило к поражению печени, которое сопровождалось цитолитическим повреждением гепатоцитов, холестатическим синдромом и нарушением липидного обмена в печени. Введение в этих условиях флавоноидов из бархатцев и карсила оказало гепатопротекторное действие. При этом применение карсила, в отличие от применения флавоноидов, полностью восстанавливало до уровня здоровых животных содержание в крови общего билирубина и активность ЩФ. В то же время комплекс флавоноидов бархатцев оказал более эффективное действие на восстановление гликогенсинтетической функции печени и на состояние показателей липидного обмена, нормализовав содержание не только ТРГ, как это отмечалось и при введении карсила, но и ФЛ в печени.

#### Библиографический список

1. Гепатопротекторное действие цветков бархатцев распространённых / Е.Г. Доркина, А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян и др. // Фармация. – 2004. - № 2. – С. 33-35.
2. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
3. Сентебова, Н.А. Унификация лабораторных методов исследования / Сентебова Н.А., Салицкая Н.В. – М., 1978. – С. 67-75.
4. Montgomeri R. Determination of glycogen // Arch. Biochem. Biophys. – Vol. 67, № 2. – P. 378.
5. Miller G.L. Protein determination for large numbers of samples // Anal. Chem. – 1959. – Vol. 35, № 5. – P. 964-96.

УДК 615.322:615.28

**О.М. Тихомирова, И.С. Прокапчук, И.И. Чемесова**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

#### Антимикробная активность извлечений из надземной части полыни Сиверса (*Artemisia sieversiana* Willd.)

Полынь Сиверса (*Artemisia sieversiana* Willd.) – однолетнее или двулетнее травянистое растение семейства *Asteraceae*, широко распространённое в Сибири и на Дальнем Востоке и издавна используемое в практике народной медицины. Опыт лечения лекарственными средствами на основе этого вида полыни также включает традиционную тибетскую медицинскую систему [4].

Полынь Сиверса используется в народной и традиционной медицине в качестве тонизирующего, жаропонижающего, противовоспалительного, возбуждающего аппетит средства, имеются сведения о её применении в лечении острых респираторных заболеваний, туберкулёза, дизентерии [4,5].

Химический состав надземной части полыни Сиверса включает монотерпены, сесквитерпены, флавоноиды, кумарины, фенолкарбоновые кислоты, лигнаны, дубильные вещества и ряд других групп соединений [4,5].

Целью настоящего исследования явилась оценка антимикробной активности извлечений, полученных из надземной части (цветущих верхушек) полыни Сиверса с помощью различных экстрагентов.

Измельчённое сырьё экстрагировали следующими растворителями: спирт этиловый 20, 40, 70, 95%; хлороформ, при этом использовали метод однократной мацерации. Полученные извлечения проверяли на наличие антимикробной активности методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде (мясопептонный бульон для бактерий и жидкая среда Сабуро для грибов) [3]. В качестве тест-культур использовали *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus niger* из коллекции культур кафедры микробиологии СПХФА. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Антимикробная активность извлечений из надземной части полыни Сиверса

Экстрагент	Минимальная ингибирующая концентрация (мг/мл) в отношении					
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Спирт этиловый 20%	6,82	13,63	13,63	– <sup>а</sup>	13,63	13,63
Спирт этиловый 40%	– <sup>б</sup>	3,78	– <sup>б</sup>	– <sup>б</sup>	– <sup>б</sup>	– <sup>б</sup>
Спирт этиловый 70%	0,92	– <sup>б</sup>	1,84	0,92	1,84	– <sup>б</sup>
Спирт этиловый 95%	0,42	1,67	– <sup>в</sup>	– <sup>в</sup>	0,42	0,83
Хлороформ	1,15	– <sup>г</sup>	– <sup>г</sup>	– <sup>г</sup>	1,15	2,30

Примечания: «прочерк» – антимикробная активность не выявлена в концентрациях: <sup>а</sup> – менее 15 мг/мл; <sup>б</sup> – менее 7,5 мг/мл; <sup>в</sup> – менее 3,5 мг/мл; <sup>г</sup> – менее 9 мг/мл.

Извлечения из полыни Сиверса, полученные при использовании в качестве экстрагента спирта этилового в низких концентрациях (20 и 40%), либо обладали слабо выраженной антимикробной активностью в отношении тест-микроорганизмов, либо не проявляли её в условиях эксперимента. Хлороформный экстракт оказывал преимущественно противогрибковое действие, а также ингибировал рост *S. aureus*. Наиболее выраженное антимикробное действие в отношении тест-микроорганизмов было выявлено у извлечений, полученных с использованием спирта этилового в концентрациях 70 и 95%, причём при экстракции спиртом этиловым 95% извлечения проявили большую активность в отношении грамположительных бактерий (*S. aureus* и *B. subtilis*) и грибов, а 70% – в отношении грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*. Полученные нами данные подтверждают мнение о перспективности исследования различных видов полыни с целью получения препаратов противомикробного действия [2].

Проведённый ранее фитохимический анализ извлечений, полученных из надземной части полыни Сиверса с использованием в качестве экстрагента спирта этилового в концентрациях 70 и 95%, показал, что их основными компонентами являются флавоноиды (артемизетин, хризоспленетин, трицин), кумарины (эскулетин), фенолкарбоновые кислоты (кофейная и хлорогеновая). У представителей этих групп соединений обнаружена антимикробная активность [1].

Таким образом, выявлена выраженная антибактериальная и антигрибковая активность извлечений из надземной части (цветущих верхушек) полыни Сиверса. Результаты проведённого исследования показывают перспективность разработки на основе этого вида сырья препаратов с антимикробным действием. Более подробное фитохимическое изучение извлечений, полученных с использованием различных экстрагентов, даст возможность дифференцировать группы химических соединений и выявить вещества, вносящие основной вклад в подавление жизнедеятельности микроорганизмов.

#### Библиографический список

1. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. – Новосибирск: Наука, 1990. – 333 с.
2. Перспективы изучения противогрибковых свойств видов флоры Казахстана / Л.К. Мамонов, Г.Т. Ситпаева, Н.Г. Гемеджиева и др. // Ботанические исследования в азиатской России: Материалы XI съезда Русского ботанического общества 18-22 августа 2003 г. - Барнаул, 2003. - Т. 3. – С. 27-28.
3. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Перишина. – М.: Медицина, 1971. – 540 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование: Семейство Asteraceae (Compositae) / Под ред. П.Д.Соколова. – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
5. Чемесова, И.И. Фенольные соединения представителей рода полынь *Artemisia* L. флоры Монгольской народной республики: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / И.И. Чемесова. – Л., 1987. – 23 с.

УДК 615.322:582.675.1].012.014.22.015

Б.А. Узденова, С.А. Кулешова, Н.В. Постникова, А.Н. Богданов, А.А. Акопов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Изучение антибактериального и ранозаживляющего действия чернушки посевной

В настоящее время наблюдается увеличение числа антибиотикорезистентных форм микроорганизмов, возбудителей инфекционных заболеваний. Поэтому поиск эффективных антимикробных средств является актуальной задачей.

В течение 3000 лет чернушка посевная в виде семян (порошка) и масла широко используется в Азии, Африке и на Ближнем Востоке [4]. В этой связи представляло большой интерес провести исследование этого широко распространённого в народной медицине растения.

Целью нашей работы было проведение фармакотехнологического изучения чернушки посевной и разработка нового лекарственного препарата – мази на основе жирного масла из семян, обладающей ранозаживляющим и антибактериальным действием.

Масло для исследований получали путём холодного прессования. Продукт представлял собой жирное масло коричневатого-оранжевого цвета, со специфическим пряным запахом и своеобразным вкусом. Основные качества масла из семян чернушки посевной приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Основные показатели масла чернушки посевной

Наименование показателя	Масло из семян чернушки посевной
1. Консистенция	Однородная маслянистая жидкость
2. Цвет	Жёлтый
3. Запах	Своеобразный
4. Плотность, г/см <sup>3</sup>	Около 0,9
5. Показатель преломления	1,4735
6. Кислотное число	2,5
7. Йодное число	124,5
8. Число омыления	191,0
9. Эфирное число	188,5
10. Растворимость	Плохо растворимо в воде, трудно растворимо в спирте, растворимо в диэтиловом эфире, хлороформе

Для изготовления мази в качестве уплотняющего вещества использовали аэросил марки А 380. Лекарственный препарат представлял собой гель оранжевого цвета, своеобразного запаха, однородной консистенции [2].

Ранозаживляющую активность изучали на модели чистых кожных ран, полученных методом дерматомии. Мази наносили ежедневно, до полного заживления ран. За окончательное заживление раны принимали полное покрытие раневого дефекта тонким слоем эпителия [5].

В динамике ранозаживляющей активности наблюдали следующую картину:

- В группах крыс, леченых мазью, изготовленной из жирного масла чернушки посевной, полученного нами, и мазью на основе жирного масла зарубежного производства, процесс регенерации проходил практически с одинаковой картиной. И полностью был завершён на десятый день.
- В контрольной группе заживление ран наблюдалось на 20-21 день.

Таким образом, исследования показали, что мазь на основе жирного масла чернушки посевной стимулирует процессы регенерации, укорачивая срок заживления ран по сравнению с контрольной группой на 50%.

Таблица 2 – Динамика изменения площади раневой поверхности у крыс

Дни лечения	Контроль	Стандарт	Исследуемый объект
1	6,13±1,0	6,43±0,39*	5,88±0,38*
3	5,23±0,70	3,46±0,40*	3,52±0,40*
5	4,45±0,46	2,22±0,11*	1,93±0,13*
7	4,26±0,70	1,60±0,10*	1,34±0,14*
8	4,16±0,70	0,69±0,08*	0,53±0,06*
10	3,23±0,53	0,18±0,06*	0,04±0,01*
11	2,80±0,70	0±0	0±0
12	1,80±0,36		
14	0,96±0,36		
16	0,33±0,06		
18	0,23±0,03		
20	0±0		

Примечания: \* – изменения достоверны по отношению к контролю; контроль – не леченые опытные животные; стандарт – мазь на основе жирного масла зарубежного производства; исследуемый объект – мазь на основе жирного масла собственного производства.

Антибактериальное действие масла и мази изучали способом «колодцев», в основу которого положен фармакопейный метод диффузии в агар при определении антимикробной активности антибиотиков [1].

Антибактериальное действие изучали по отношению к восьми тест-культурам:

1. *Staphylococcus aureus* 209-p;
2. *Staphylococcus aureus* (Макаров);
3. *Staphylococcus aureus* "Type";
4. *Staphylococcus epidermidis* Wood-46;
5. *Escherichia coli* 675, 0-55;
6. *Shigella sonnei*;
7. *Bacillus subtilis* L2;
8. *Bacillus anthracis*.

В качестве препаратов сравнения использовали масло эвкалипта и спиртовой раствор хлорофиллипта.

**Таблица 3 – Диаметр зон задержки роста микроорганизмов, мм**

Исследуемые объекты	1	2	3	4	5	6	7	8
Масло чернушки посевной	44	51	36	51	10	98	67	59
Мазь на основе чернушки посевной	42	50	35	49	10	98	66	57
Масло эвкалипта	20	24	15	28	15	17	23	20
Спиртовой раствор хлорофиллипта	16	20	20	16	14	16	13	20

Результаты исследований свидетельствуют о выраженном антибактериальном действии исследуемых масла и мази на все тест-культуры. Антибактериальное действие на эти тест-культуры у опытных образцов масла и мази выше (диаметр зоны задержки роста варьировал от 36 до 98 мм), нежели масла эвкалипта (диаметр задержки роста варьировал от 15 до 28 мм) и спиртового раствора хлорофиллипта (диаметр задержки роста варьировал от 13 до 20 мм) в несколько раз.

Антибактериальное действие масла и мази из чернушки посевной на *Shigella sonnei* было явно выражено (98 мм). На чашке Петри отсутствовал рост микроорганизмов. Тогда как под влиянием масла эвкалипта диаметр зоны 17 мм, а спиртового раствора хлорофиллипта – 16 мм.

Антибактериальное действие на *E. coli* у масла чернушки посевной и мази на её основе было слабо выражено (диаметр зоны задержки роста 10 мм), у эвкалиптового масла и хлорофиллипта этот показатель был несколько выше (соответственно 15 мм и 14 мм).

Таким образом, выявлено выраженное ранозаживляющее и антибактериальное действие масла чернушки посевной и мази на её основе. Это позволяет рекомендовать её для дальнейшего углублённого изучения с целью создания перспективного средства для профилактики и лечения гнойных ран.

#### Библиографический список

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - С. 145-146.
2. Грецкий, В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей / Грецкий В.М., Тенцова А.И. - М.: Медицина, 1980. - 192 с.
3. Кузнецова, М.А. Фармакогнозия / Кузнецова М.А., Рыбачук И.З. - М.: Медицина, 1993. - 104 с.
4. Медицина Пророка (мир ему). Ибн Каййим аль-Джаузиди Ат-Тыбб ан-Набави. - Казань: Иман, 2001. - 126 с.
5. Теория и практика местного лечения гнойных ран (проблемы лек. терапии) / Под ред. Б.М. Даценна. - Киев: Здоровье, 1995. - 384 с.

УДК 615:582.912.4/6+582.892

**Н.С. Фурса, Н.Г. Марсов, А.Л. Исаханов, И.М. Белай**

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

#### Сравнительное исследование адаптогенной активности брусники, клюквы, черники и элеутерококка экстрактов

В быту, пищевой, консервной и кондитерской промышленности находят широкое применение плоды брусники (*Vaccinium vitis-idaea L.*), клюквы (*Oxycoccus palustris Pers.*) и черники (*Vaccinium myrtillus L.*), заготавливаемые в больших количествах в центральных и северных регионах европейской части России. Они вызывают постоянный интерес для возможного расширения областей использования в медицине. Известно, что плоды брусники считаются в народной медицине общеукрепляющим и тонизирующим средством. Действие сока плодов черники проявляется в присутствии пищеварительных ферментов, что весьма важно, так как многие антибактериальные препараты разрушаются в кислом содержимом желудка. Плоды клюквы оказывают тонизирующее действие, повышают умственную и физическую работоспособность.

Цель исследования – выявить отдельные фармакологические свойства плодов брусники, клюквы, черники экстрактов густых, а также элеутерококка экстракта жидкого. При этом нами использованы известные методики [5].

При нормобарической и нормакапнической гипоксии [1,3] густые экстракты исследуемых плодов, собранных в Ярославской и Вологодской областях, не влияли на сопротивляемость белых крыс при однократном и курсовом применении (табл. 1). Все экстракты повышали сопротивляемость животных к воздействию предельных мышечных нагрузок [4] при остром и хроническом введении (табл. 1).

Таблица 1 – Сопротивляемость белых крыс к воздействию гипоксии и предельных мышечных нагрузок

Экстракт	Длительность жизни, мин.		Длительность плавания, мин.	
	Введение		Введение	
	однократное	курсовое	однократное	курсовое
1	56,3±1,8	58,6±3,4	123,8±9,6*	98,6±13,4*
2	52,5±1,1*	58,2±3,7	103,5±21,5*	87,2±16,7
3	57,8±1,1	59,4±2,8	79,2±10,2*	100,4±17,0*
4	80,9±5,0*	96,8±4,6***	92,7±9,3*	122,8±17,0***
Контроль	62,2±2,6		52,7±4,2	

Условные обозначения. Экстракты: 1 – брусники, 2 – клюквы, 3 – черники, 4 – элеутерококка. \* – достоверная разница с группой контроля. \*\* – достоверная разница между острым и хроническим введением.

При выявлении сопротивляемости белых крыс к действию предельных мышечных нагрузок наиболее активным при однократном введении был брусники экстракт, при курсовом – элеутерококка и черники экстракты (табл. 1).

Стресс-синдром моделировали иммобилизацией крыс на спине в течение 24 часов [2], изучая весовые коэффициенты надпочечников и тимуса, изъязвления слизистой оболочки желудка, а также вычисляя индекс Палула. Установлено, что все исследуемые экстракты активно препятствовали стрессорной гипотрофии тимуса, несколько превосходя в этом отношении элеутерококка экстракт (табл. 2).

Таблица 2 – Сопротивляемость крыс к иммобилизационному стрессу: динамика весовых коэффициентов тимуса и надпочечников

Экстракт	Весовой коэффициент тимуса		Весовой коэффициент надпочечников	
	Введение		Введение	
	однократное	курсовое	однократное	курсовое
1	1,10±0,12**	0,88±0,15**	0,24±0,04***	0,25±0,03***
2	1,06±0,09**	1,02±0,14**	0,20±0,01***	0,22±0,02***
3	0,90±0,11**	0,94±0,13**	0,19±0,01***	0,17±0,01***
4	0,84±0,11**	0,98±0,12**	0,09±0,01**	0,08±0,01**
Контроль	0,38±0,05*		0,13±0,01	
Интактные	1,06±0,13		0,07±0,01	

Условные обозначения. Экстракты: 1 – брусники, 2 – клюквы, 3 – черники, 4 – элеутерококка. \* – достоверная разница с интактной группой. \*\* – достоверная разница с группой контроля.

Однако гипертрофии надпочечников (табл. 2), возникающей на фоне стресса, экстракты не только не препятствовали, но и достоверно повышали её уровень, что является их отличительным свойством от элеутерококка экстракта.

При 30-дневном введении экстрактов по сравнению с однократным применением существенного влияния на показатели весовых коэффициентов тимуса и надпочечников при иммобилизационном стрессе не наблюдали.

Введение всех экстрактов на фоне стресса сопровождалось значимым гастропротективным действием (табл. 3). При однократном введении брусники и клюквы экстрактов оно сопоставимо с таковым при 30-дневном применении. Длительное использование черники экстракта вызывало тенденцию к его повышению.

Лишь при хроническом введении элеутерококка экстракта имело место достоверное снижение индекса Палула по отношению к его однократному применению.

Таблица 3 – Сопrotивляемость крыс к иммобилизационному стрессу: поражения слизистой желудка

Экстракт	Поражение слизистой желудка					
	Однократное введение			30-дневное введение		
	степень изъязвлен- ности	количество крыс с язвами	коэффици- ент Паулса	степень изъязвлен- ности	количество крыс с язвами	коэффици- ент Паулса
1	3,7±0,9*	100	370	3,8±1,0*	90	3,52
2	3,3±0,8**	70	221	2,9±0,7***	80	2,32
3	3,0±0,6**	60	180	2,7±0,9***	50	1,35
4	2,6±1,0***	60	138	2,0±1,0**	30	0,60***
Контроль	5,7±1,1	100	5,70	5,7±1,1*	100	
Интakтные	0	0	0	0	0	0

Условные обозначения. Экстракты: 1 – брусники, 2 – клюквы, 3 – черники, 4 – элеутерококка.  
\* – достоверная разница с интактной группой. \*\* – достоверная разница с группой контроля.  
\*\*\* – достоверная разница между острым и хроническим введением.

При 30-дневном введении экстрактов наблюдали повышение стресс-протективной активности под влиянием элеутерококка и черники экстрактов.

Таким образом, результаты исследований антигипоксической и стресспротективной активности свидетельствуют о том, что брусники, клюквы и черники экстракты не проявляли адаптогенной активности. Вместе с тем все они обладали выраженной актопротекторной активностью. При тяжелом стрессе анализируемые экстракты препятствовали поражению слизистой оболочки желудка и практически полностью предупреждали гипотрофию тимуса, что позволяет предположить наличие иммуностропных свойств. Из них наиболее выраженным действием обладал черники экстракт.

#### Библиографический список

1. Бобков, Ю.Г. Методологические подходы к поиску фармакологических средств, эффективных при гипоксии и ишемии мозга / Ю.Г. Бобков, И.А. Иванова // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. – 1987. - № 6. – С. 13-19.
2. Дардымов, И.В. Механизмы действия препаратов женьшеня и элеутерококка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Дардымов. – Л., 1987. – 41 с.
3. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. – М., 1990. – 18 с.
4. Русин, В.Я. Сопrotивляемость организма к неблагоприятным воздействиям при нарушении функции некоторых желез внутренней секреции / В.Я. Русин, С.С. Полтырев // Адаптация человека и животных в норме и патологии. – Ярославль, 1976. – Вып. 152. – С. 3-13.
5. Федоров, В.Н. Фармакодинамика адаптогенов: Экспериментальное и клиническое исследование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Н. Федоров. – М., 1999. – 41 с.

УДК 615.451+577.346

**Б.А. Чакчир, В.Ф. Апраксин**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

#### Оценка радиационной стабильности дипироксима 15% раствора для инъекций

Деконтаминация лекарственных средств радиационной обработкой представляет несомненный интерес. Поглощение  $\gamma$ -квантов и других ионизирующих излучений в дозах 5-10 кГр обеспечивает в определённых условиях выполнение требований нормативной документации к микробиологической чистоте лекарственных средств. Под влиянием ионизирующей радиации в дозах 25 кГр и выше лекарственные средства, как правило, становятся стерильными [2,5].

Для решения проблемы радиационной стерилизации каждого конкретного препарата необходимо, прежде всего, оценить его устойчивость к воздействию стерилизующих доз радиации.

Радиационная стабильность многих лекарственных средств остаётся мало изученной. В настоящей работе исследовано влияние высокоэнергетического излучения на химический состав и биологическую активность дипироксима 15% раствора для инъекций, соответствующего всем требованиям нормативной документации.

Для облучения использовали  $\gamma$ -облучательную установку для радиационных исследований «Исследователь» с суммарной активностью кобальтовых ( $Co^{60}$ ) источников излучения 19460 Кюри. Дозиметрию  $\gamma$ -излучения осуществляли ферросульфатным дозиметром. Средняя мощность дозы радиации в рабочем объёме составила 42,5 Гр/мин.

Специфическая эффективность препарата до и после облучения дозами от 10 до 25 кГр оценивалась по влиянию его профилактического введения на выживаемость крыс, отравленных фосфорорганическим соединением – флюоростигмином, и по способности реактивировать ацетилхолинэстеразу их мозга и эритроцитов [1,3]. Выбор данного метода оценки антидотной активности препарата обуславливался его высокой точностью и однозначностью полученных результатов. Исследование проводилось на беспородных белых крысах-самцах массой 180-200 г. Облучённые и контрольные препараты вводились внутримышечно в дозе 20 мг/кг за 20 минут до инъекции флюоростигмина. Испытуемые растворы предварительно разбавлялись до концентрации 20 мг/мл. Животным контрольной группы вводилось эквивалентное количество растворителя – воды очищенной. Флюоростигмин вводился внутривенно в дозе 0,9 от LD<sub>50</sub>. Объём всех вводимых растворов составлял 0,1 мл на 100 г массы тела животных. Активность ацетилхолинэстеразы в гомогенатах мозга и эритроцитах оценивалась по методу Элмана. При этом в каждой группе насчитывалось не менее 5 крыс. Наблюдение за животными проводилось в течение часа.

Результаты выполненных экспериментов представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, облучённый и необлучённый растворы дипироксима практически в равной степени повышают выживаемость крыс после введения флюоростигмина. Оба препарата уменьшают проявления интоксикации и частично восстанавливают активность ацетилхолинэстеразы в эритроцитах крови. Реактивирующая активность в отношении ацетилхолинэстеразы мозга оказывается незначительной, что объясняется низкой проникающей способностью дипироксима в отношении гемато-энцефалического барьера.

**Таблица 1 – Влияние  $\gamma$ -излучения радиоактивного кобальта (доза – 25 кГр) на биологическую активность дипироксима 15% раствора для инъекций**

Препарат	Количество животных	Выраженность симптома <sup>*)</sup>			Выживаемость, %	Ингибирование ацетилхолинэстеразы	
		тремор	саливация	адинамия		мозг	эритроциты
Облучённый	20	+++	++	++	75	65±10	51±11
Контрольный	20	+++	++	++	70	67±9	52±10
Вода очищенная	20	судороги	+++	+++	55	72±10	77±12

Примечания: «+++» – выражен, «++++» – резко выражен.

Поглощение энергии  $\gamma$ -излучения радиоактивного кобальта не приводит к появлению каких-либо изменений в ПМР, ИК и УФ спектрах препаратов. Так, наличие в ПМР спектре облученных образцов характеристического синглета интенсивностью 1Н при 8,66 м.д. указывает на стабильность связи HC=N-, а наличие триплета интенсивностью 4Н с константой спин-спиновой взаимодействия 7,0 Гц при 5,14 м.д. свидетельствует об устойчивости двух эквивалентных групп N-CH<sub>2</sub> в молекуле дипироксима. Сохранение оксимных связей –C=NOH и C=N- связи подтверждается присутствием в ИК-спектре облучённого препарата сильной полосы валентных колебаний в областях 1680, 1620, 1030 см<sup>-1</sup>. УФ спектры облучённого и нативного дипироксима в 0,1 М щелочном и кислом растворах содержат по интенсивному максимуму при длине волны 345 и 281 нм соответственно. Методом тонкослойной хроматографии установлено наличие в облученном растворе только одного вещества, величина R<sub>f</sub> которого в использованных системах растворителей характерна для дипироксима.

Исследование препаратов методами, приведёнными в нормативной документации, не выявило существенных различий в свойствах облучённых и контрольных образцов. Цвет и прозрачность растворов, а также количественное содержание в них дипироксима, определённое спектрофотометрическим методом [4], не изменялись после  $\gamma$ -облучения препаратов в дозах от 10 до 25 кГр. При этом отмечалось небольшое повышение pH раствора (от 0,15 до 0,20), не выходящее, однако, за установленные пределы.

Таким образом, данные, полученные в результате экспериментов, позволяют сделать следующие выводы:

1. Воздействие  $\gamma$ -излучения радиоактивного кобальта (Co<sup>60</sup>) в дозах от 10 до 25 кГр на дипироксима 15% раствор для инъекций не оказывает существенного влияния на химический состав препарата и его специфическую активность.

2. В облучённом  $\gamma$ -квантами дипироксима 15% растворе для инъекций отсутствуют продукты его радиолитического распада.

3. Дипироксима 15% раствор для инъекций обладает относительно высокой радиационной стабильностью, что позволяет использовать для стерилизации препарата радиационный метод.

**Библиографический список**

1. Голиков, С.Н. Реактиваторы ацетилхолинэстеразы / Голиков С.Н., Заугольников С.И. - М.: Медицина, 1970. - 186 с.
2. Румянцев, В.В. Радиационная стерилизация медицинских изделий и пищевых продуктов / В.В. Румянцев // Новые промышленные технологии. - 2003. - № 1 (312). - С. 53-56.
3. Саватеев, Н.В. Неантхолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных средств / Саватеев Н.В., Прозоровский Б.А. - Л.: Медицина. 1976. - 280 с.
4. ФС 42-2031-83. Раствор дипироксима 15% для инъекций. - М., 1983. - 6 с.
5. К вопросу использования ионизирующей радиации для деконтаминации лекарственного растительного сырья / О.Б. Чакчир, Т.С. Потехина, Е.И. Саканян, Е.Б. Лесиовская // Итоги и перспективы развития традиционной медицины в России: Материалы науч. юбил. конф., посвящ. 25-летию со дня открытия в Москве Центрального научно-исследовательского института рефлексотерапии. - М., 2002. - С. 233-234.

УДК 615.451+577.346

**О.Б. Чакчир, Е.И. Саканян**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

**Влияние гамма-излучения на актопротекторную активность рябины плодов и настоев из них**

Одним из основных показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) является микробиологическая чистота. Различные виды микроорганизмов, проникшие в ЛРС, могут в процессе своей жизнедеятельности потреблять биологически активные вещества и выделять различные продукты метаболизма.

Некоторые виды микроорганизмов продуцируют токсины, а также органические кислоты, слизи и другие соединения, вредные для человека. Тем не менее, как показывает практика, исходное ЛРС в ряде случаев изначально не соответствует требованиям, предъявляемым к его микробиологической чистоте нормативной документацией. В этой связи радиационная деконтаминация ЛРС представляется весьма актуальной. Однако она возможна только в том случае, когда поглощённая доза радиации, обеспечивающая необходимый уровень микробиологической чистоты, заметно не влияет на химический состав и фармакологические свойства ЛРС.

До настоящего времени проблема радиационной деконтаминации ЛРС остаётся мало изученной. Наша работа посвящена исследованию влияния ионизирующей радиации на актопротекторную активность плодов рябины и настоев из них, изготовленных в соответствии с фармакопейными требованиями [1].

Облучение образцов проводили с помощью мощной гамма-облучательной установки «Исследователь» с суммарной активностью тридцати шести кобальтовых ( $Co^{60}$ ) источников излучения 19460 Кюри. Для дозиметрии гамма-излучения использовали ферросульфатный дозиметр. Средняя мощность поглощенной дозы ионизирующей радиации составила 42,5 Гр/мин. Объектом исследования служили рябины плоды, приобретённые в лицензированной фармацевтической фирме и имеющие сертификат качества.

Для оценки актопротекторной активности рябины плодов и настоев из них в качестве модели общей физической выносливости, характеризующей преобладание аэробных процессов в тканях, использовали плавание мышей с 7% грузом от массы их тел. Общая выносливость определялась по длительности их плавания до полного утомления, критерием которого являлось 10-секундное непрерывное пребывание животного под водой [94]. Принудительный бег животных, служащий моделью скоростной выносливости, проводили по общепринятой методике в модификации Т.Д. Савичева [72]. Скоростную выносливость определяли по длительности бега животных при скорости движения полотна третбана 40 м/мин. Моделью силовых нагрузок служил вис животного на шесте [73]. В опытах использовались беспородные белые мыши-самцы, массой 20-24 г.

Данные, характеризующие влияние поглощенной дозы ионизирующей радиации на актопротекторную активность рябины плодов и настоев из них, приведены в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных следует, что использование сухого сырья как до, так и после гамма-излучения приводит к повышению общей физической работоспособности животных в среднем примерно на 40% по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в актопротекторной активности необлученных и подвергшихся гамма-излучению образцов. Даже поглощение стерилизующей дозы радиации (25 кГр) не оказывает существенного влияния на способность сырья повышать общую, скоростную и силовую выносливость животных. Это свидетельствует о высокой радиационной стабильности действующих веществ, содержащихся в рябины плодах. Вместе с тем, данные фармакологического исследования указывают на высокую радиационную чувствительность водных извлечений из рябины плодов. Так, радиационное воздействие в интервале доз от 0,5 до 10 кГр значительно уменьшает актопротекторную активность рябины плодов настоя. Гамма-облучение в указанных дозах приводит к снижению способности настоев повышать общую, силовую и скоростную выносливость животных.

Таблица 1 – Влияние ионизирующей радиации на актопротекторную активность рябины плодов и настоев из них у мышей

Лекарственное растительное сырье (препарат)	Поглощенная доза гамма-излучения, кГр	Средняя продолжительность физической нагрузки, мин		
		Плавание	Бег в тредбане	Вис на шесте
Физиологический раствор (контроль)	—	5,20±0,67	7,28±0,64	6,23±1,46
Рябины плоды	—	9,05±1,89*	12,32±0,68*	12,66±2,84*
Рябины плоды	25	8,82±0,48*	13,14±1,60*	12,70±2,10*
Настой из рябины плодов	—	9,20±2,02*	11,68±1,92*	11,80±2,53*
Настой из рябины плодов	0,5	7,20±0,32*	8,21±1,08*	10,50±2,28*
Настой из рябины плодов	1,0	4,96±0,65	8,73±0,72	8,20±2,60

Примечание: \* – отличия достоверных *P* не превышают 0,05 по сравнению с контролем.

Показатели физической выносливости для необлученных настоев заметно выше, чем облученных. Это свидетельствует о радиоиндуцированном снижении актопротекторного эффекта препаратов. Гамма-облучение рябины плодов настоев стерилизующей дозой (25 кГр) приводит фактически к их полной инактивации, обусловленной в основном взаимодействием растворенных действующих веществ со свободными радикалами водорода и гидроксила, гидратированным электроном и перекисью водорода. Из приведенных данных следует, что продукты радиолитического распада рябины плодов настоев не обладают актопротекторной активностью, характерной для соединений, содержащихся в необлученных препаратах.

Таким образом, результаты экспериментов, выполненных на животных, указывают на возможность использования радиационного метода для деконтаминации (стерилизации) сухих рябины плодов. В то же время радиационная деконтаминация (стерилизация) водных извлечений из рябины плодов невозможна из-за существенных радиационных повреждений действующих веществ.

#### Библиографический список

1. Влияние экстрактов корней *Rhodiola sp.* (*Crassulaceae L.*) на содержание АТФ в митохондриях мышц / М.А. Абилов, Ф. Крендал, С.Л. Грачев и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, № 12. – С. 664-666.
2. Арбузов, С.Я. Влияние проникающей радиации и некоторых средств защиты на физическую выносливость животных / С.Я. Арбузов, А.М. Сташков, В.П. Короткова // Фармакология и токсикология. – 1960. – Т. 23. – Вып. 5. – С. 459-464.
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
4. Савичев, Г.Д. Усовершенствованный тредбан для крыс / Г.Д. Савичев // Биологические активные вещества, флора и фауна Дальнего Востока и Тихого океана. – Владивосток, 1971. – С. 24-36.

УДК 615.322.015

Л.В. Челова, А.В. Харченко, В.П. Боряк, О.Н. Денисенко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Итоги изучения иммуотропного действия фитокомплекса из эхинацеи пурпурной

Цель настоящей работы – проведение комплексных исследований по изучению иммуотропного действия фитопрепарата «Э-2» на основе ценных лекарственных растений: эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea L. Moench*), ноготков лекарственных (*Calendula officinalis L.*), софоры японской (*Sophora japonica L.*).

Для проведения исследования использован ряд методов: 1. Клинико-лабораторные – определение популяций и субпопуляций лимфоцитов, оценка фагоцитоза, определение экспрессии FCR и C3bR, оценка процессов поздней активации (апоптоза) – экспрессия антигена APO-1/FAS (cd95), определение уровня сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G, E; определение уровня сывороточного билирубина и фракций холестерина, глюкозы, общего белка и фракций трансаминаз, щелочной фосфатазы, протромбина, фибриногена, развернутый анализ крови и мочи. 2. Метод фитоаэроионизации – обусловленный тем, что процесс идет за счет действия биологически активных веществ, активизированных электрическим зарядом воздуха.

Ряд авторов утверждает, что препараты из эхинацеи могут быть эффективной альтернативой синтетическим препаратам в лечении простудных заболеваний и инфекций верхних дыхательных путей [3,4,5], отмечая выраженное модулирующее действие препаратов из эхинацеи [2]. Следствием этого является увеличение числа лейкоцитов в периферической крови и IgA антител, снижение уровня антител IgM и циркулирующих иммунных комплексов [6]. Для проведения клинико-биологических исследований набирали 75 добровольцев, стра-

дающих хроническими воспалительными заболеваниями бронхолегочного аппарата, рецидивирующими гайморитами, синуситами, ларингитами, фарингитами, тонзиллитами. Для изучения влияния фитокомплекса из эхинацеи применили метод фитоаэроионизации [1]. Анализ состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы показал, что у пациентов до лечения наблюдалось относительное увеличение субпопуляции cd72-лимфоцитов, сопровождающееся повышением содержания IgG и IgM с тенденцией к снижению IgA в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, явилось следствием нарушения направленного кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток. В процессе лечения мы наблюдали достоверное снижение уровней IgG и IgM, а уровень IgA имел тенденцию к нарастанию, соответственно снизился уровень циркулирующих иммунных клеток (ЦИК). Анализ содержания общего IgE в сыворотке показал, что в процессе лечения не произошло его достоверного увеличения по сравнению с контрольной группой, что не противоречит литературным данным об отсутствии алергизирующего действия эхинацеи.

#### **Выводы**

Изучено иммуностимулирующее действие фитокомплекса из эхинацеи пурпурной на больных с вторичными иммунодефицитами. Выявлены достоверные изменения в показателях клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и доказана нормализация их в процессе лечения.

В поиске и разработке метода оздоровительного и терапевтического влияния на организм человека пришли к выводу о целесообразности использования метода фитоаэроионизации, расширив его возможности и эффективность посредством применения одновременного действия растительных средств в виде аэроионов как новый способ введения препарата в организм частиц отдельных лекарственных веществ, в частности фитокомплекса из эхинацеи пурпурной, ноготков лекарственных и софоры японской.

#### **Библиографический список**

1. Боряк, В.П. *Обоснование и эффективность применения новой медицинской технологии фитоаэроионизации для коррекции адаптационных нарушений с лечебной и профилактической целью.*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.П. Боряк. - Пятигорск, 1999. - 34 с.
2. Bauer R., Wagner H. *Echinacea species as potential immunostimulatory drugs / Econ. Med. Plant. Res. – 1991. – Vol. 5. – P. 253-321.*
3. Brinkeborn R.M., Shah D.V., Degenring F.H. *Echinaforce and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial / Phytomedicine. – 1999. – Vol. 6 (1). – P. 1-6.*
4. Melchart D., Walther E., Linde K., Brandmaier R., Lersch C. *Echinacea root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections: a double-blind, placebo-controlled randomized trial / ArchFamMed. – 1998. – Vol. 7 (6). – P. 541-545.*
5. Schulten B., Bulitta M., Ballering-Bruhl B., Koster U., Schafer M. *Efficacy of Echinacea purpurea in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial / Arzneimittelforschung. – 2001. – Vol. 51 (7). – P. 563-568.*
6. Babynina L.Y., Voitenka H.M., Bentsa T.M. *Immunomodulating activity of nastoyka echinoceja purple in treatment of proliferative arthritis / Farmatsevychnyi Zhurnal. – 1994. – Vol. 0. – P. 104-107.*

УДК 577.152.4:612.824

**А.Н-М. Чотчаева**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Влияние ангиотензина II на сосуды головного мозга (обзор)**

Мозговой кровоток под влиянием ангиотензина II по данным экспериментальных и клинических исследований ряда авторов претерпевает незначительные изменения как в сторону уменьшения, так и увеличения или остаётся сравнительно стабильным в зависимости от степени общей гипертензивной реакции. Отмечается сужение сосудов мозга под влиянием ангиотензина II, которое объясняется вазоконстрикцией за счёт ауторегуляторной реакции в ответ на повышение АД. В опытах на кошках наблюдали сужение пиальных артерий без существенных изменений кровотока при ангиотензиновой гипертензии до уровня 170 мм.рт.ст. Дальнейшее повышение АД вызывало расширение сосудов мозга и увеличение кровотока. Однако в опытах на обезьянах [6] стабильный кровоток сохранялся в условиях ангиотензивной гипертензии только до 139 мм рт. ст. Дальнейшее повышение АД приводило к срыву ауторегуляции мозгового кровотока. Когда у наркотизированных кошек артериальная гипертензия превышала 170 мм рт. ст., мозговой кровоток заметно увеличивался, и происходила экстравазация синьки Эванса в ткань мозга. Считается, что отмеченные изменения имеют важное значение для понимания патогенеза гипертензивной энцефалопатии [1].

Данные экспериментальных исследований [5] показали, что ангиотензин II (гипертензин) вызывал отчётливую констрикторную реакцию изолированной внутренней сонной артерии собак (метод резистографии), которая превосходила реакцию на норадреналин и другие эндогенные вазоконстрикторные вещества. В проведённых исследованиях [2] сравнительное изучение сосудистых реакций методами резистографии и водородно-

го клиренса в различных органах (головной мозг, почки, кишечник, задние конечности) убедительно доказан вазоконстрикторный эффект ангиотензина II со стороны исследуемых сосудистых бассейнов. Однако констрикторная реакция со стороны мозговых сосудов значительно уступала таковой других сосудистых бассейнов [2]. Следовательно, ангиотензин II оказывает прямое действие на сосуды различных органов в различной степени. Поэтому в условиях значительной системной гипертензии при внутривенном введении ангиотензина II давление в артериях мозга (возможно и в других органах) преодолевает прямую вазоконстрикторную реакцию на ангиотензин II (возможно и ауорегуляторную реакцию) и кровоток увеличивается. Это и послужило поводом усомниться в прямой констрикторной реакции сосудов мозга на ангиотензин II.

По данным [1], внутривенные инъекции ангиотензинамида наркотизированным кошкам (метод резистографии) вызывали дозозависимое повышение АД, тонуса мозговых и периферических сосудов в течение нескольких минут. Внутриартериальное (в перфузионную систему) введение препарата повышало давление только в перфузируемых сосудистых бассейнах. Со стороны АД существенных изменений при этом не было. Внутрисосудистое введение ангиотензинамида на фоне лозартана не вызывало существенных изменений АД и тонуса перфузируемых сосудов, что свидетельствует о блокаде ангиотензиновых рецепторов. В ряде опытов гипертензивной реакции перфузируемых сосудов на ангиотензинамид предшествовала вазодилаторная фаза, которая потенцировалась лозартаном [1].

Исследуя пиальные сосуды в условиях острой гипертензии, вызванной ангиотензином, учёные [6] отметили синдром «сосисочной веревки», свидетельствующей о чередовании суженных и расширенных сосудистых участков. По экспериментальным данным [3], ангиотензин является мощным констриктором сосудов хориоидального сплетения. Однако физиологическая роль эндогенного ангиотензина II в отношении мозгового кровотока не ясна. Полагают, что он может играть определённую роль в ауорегуляции мозгового кровотока. Кроме того, он может выполнять различные функции как нейротрансмиттер или как местный гормон. По мнению клиницистов [4], ангиотензин II не является основным регулятором тонуса сосудов мозга и глазного дна у здоровых людей.

**Выводы.** Таким образом, до настоящего времени нет однозначного представления среди экспериментаторов и клиницистов о действии ангиотензина на мозговое кровообращение. В связи с этим дискуссии по этому поводу продолжаются. Тем не менее состояние мозгового кровообращения в условиях блокады ренин-ангиотензиновой системы лекарственными средствами представляет большой практический интерес. Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии комплексных препаратов, включающих антагонисты ангиотензиновой системы, например капозид и др.

#### Библиографический список

1. Аджиенко, Л.М. Влияние лозартана и ангиотензинамида на системное артериальное давление, тонус мозговых и периферических сосудов / Л.М. Аджиенко, Л.В. Балабан // «Фармация в XXI веке: инновации и традиции»: Тез. докл. Междунар. конф. 7-8 апреля 1999 г. - СПб, 1999. - С. 130.
2. Кровоснабжение мозга, почек, кишечника и задних конечностей кошек при внутривенном введении норадреналина и ангиотензина / А.И. Бекетов, И.Т. Демченко, И.К. Корнелюк и др. // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. - 1981. - Т. LXVII, № 8. - С. 1245-1250.
3. Maktabi Mazen A., Heistad Donald D., Faraci Frank M. Effects of central and intravascular angiotensin I and II on the choroid plexus // Amer. J. Physiol. - 1991, № 5. Pt. 2. - P. H1126- H1132.
4. Matulla Bettina, Streit Gabriele, Pieh S. Effect of losartan on cerebral and ocular circulation in healthy subjects // Brit. J. Clin. Pharmacol. - 1997. - V. 44., № 4. - P. 369-375.
5. Mchedlishvili Georg, Ormotsadze Leila. Responses of the integral carotid artery to different endogenous vasoconstrictor substances // Blood Vessels. - 1979. - V. 16, № 3. - P. 126-134.
6. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged anti-hypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension // Circulation. - 1976. - Apr. - V. 53 (4). - P. 720.

УДК 615.357:616.1

А.Н-М. Чотчаева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции кровообращения (обзор)

До недавнего времени существовало представление о ренин-ангиотензиновой системе как исключительно гуморальной, основными компонентами которой являются ангиотензиноген, ренин, ангиотензин I (А I), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (А II). Согласно классической схеме ангиотензиноген (вырабатывается в печени), попадая в кровь, подвергается воздействию ренина (синтезируется в почках) и превращается в А I ( неактивный декапептид). Последний под влиянием АПФ превращается в А II (активный гормон) – конечный продукт ренин-ангиотензиновой системы.

Однако исследования, выполненные в конце 80-х – начале 90-х годов XX века показали, что основные компоненты этой системы могут синтезироваться в стенках сосудов, в головном мозге, сердце и многих других органах и тканях [3,4]. Следовательно, наряду с циркулирующей ренин-ангиотензиновой системой имеются локальные (тканевые) системы, выполняющие пара-ауто-и (или) интракринные функции.

В целом ренин-ангиотензиновая система участвует в различных процессах поддержания гомеостаза, особенно регуляции артериального давления, жидкостного и электролитного обмена. Исследованиями последних лет установлено участие этой системы в патогенезе артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца [5].

Почти все эффекты ренин-ангиотензиновой системы в крови, органах и тканях обусловлены влиянием ангиотензина II на специфические рецепторы. В настоящее время идентифицировано по меньшей мере четыре различных типа рецепторов для ангиотензина II – AT<sub>1</sub>-, AT<sub>2</sub>-, AT<sub>3</sub>-, AT<sub>4</sub>. Все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II опосредуются AT<sub>1</sub>-рецепторами, которые подразделяются на два подтипа – AT<sub>1A</sub>- и AT<sub>1B</sub>-. [2].

Под действием аминопептидаз ангиотензин II быстро превращается в ангиотензин III, который, в свою очередь, превращается в ангиотензин IV. Недавно было установлено, что в головном мозге эффекторной активностью обладает также ангиотензин-(1-7), который может образовываться как из ангиотензина II, так и из ангиотензина I [2].

Известно, что ренин-ангиотензиновая система имеет тесную биохимическую и функциональную связь с калликреин-кининовой системой [1]. Связующим звеном этих двух систем является ангиотензин превращающий фермент, который катализирует расщепление брадикинина – основного компонента кининовой системы. Таким образом, обсуждать вопрос об органном кровотоке в условиях блокады ренин-ангиотензиновой системы необходимо с учетом тесного взаимодействия последней с кининовой системой.

Известно несколько групп лекарственных препаратов, способных блокировать определённые участки ренин-ангиотензиновой системы [3,5]:

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Это наиболее многочисленная группа препаратов, широко используемых в мировой клинической практике для лечения гипертонической болезни и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди препаратов данной группы каптоприл, лизиноприл и цезеноприл изначально обладают биологической активностью, остальные являются пролекарствами, а биологической активностью обладают их метаболиты, образующиеся в организме.

2. Селективные блокаторы рецепторов для ангиотензина II. Речь идет о блокаторах AT<sub>1</sub>-рецепторов, применение которых продемонстрировало высокую эффективность у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Блокада этих рецепторов провоцирует реактивную активацию PAC, которая проявляется повышением уровня ангиотензиногена, ренина, ангиотензина I и ангиотензина II. При этом повышается стимуляция AT<sub>2</sub> рецепторов, а также рецепторов для ангиотензина-(1-7), обладающего вазодилаторными свойствами. В условиях блокады AT<sub>1</sub>-рецепторов повышенный уровень ангиотензина I и ангиотензина II в крови предрасполагает к усиленному превращению их в ангиотензин-(1-7) [2].

3. Ингибиторы ренина (занкирен, эналкирен, ремикерен и др.), обладающие высокой антигипертензивной активностью. В настоящее время эти препараты проходят в основном доклиническое исследование и в лечебной практике пока не получили широкого применения.

Накопленное к настоящему времени большое количество литературы, посвящённое антагонистам ренин-ангиотензиновой системы, всё ещё не даёт исчерпывающих ответов на целый ряд вопросов механизма их действия. Мало изученным остаётся вопрос органного кровотока, особенно мозгового, в условиях блокады ренин-ангиотензиновой системы.

Весьма редкие высказывания клиницистов о благоприятном эффекте со стороны органного кровотока не позволяют сделать конкретных выводов. Известно, что в условиях хронической артериальной гипертензии среди жизненно важных органов страдают прежде всего сердце и головной мозг, поэтому в литературе их нередко называют «органами-мишенями».

#### **Библиографический список**

1. Ольбинская, Л.И. Калликреин-кининовая система: значение при недостаточности кровообращения и влияние ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента / Л.И. Ольбинская, Г.М. Голоколенина, В.А. Кузнецов // *Терапевтический архив*. - 1994. - № 9. - С. 88-92.
2. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Ю.В. Сополева, И.К. Иосава // *Кардиология*. - 1997. - № 11. - С. 91-95.
3. Скворцов, А.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (механизмы действия, первые клинические результаты) / А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // *Кардиология*. - 1998. - № 4. - С. 36-50.
4. Dzau V.J., Hirsch A.T. Emerging role of the tissue renin-angiotensin system in congestive heart failure // *Eur. Heart J.* - 1990. - Vol. 11. - P. 65-71.
5. Сидоренкова, Н.Б. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента. Клиническая фармакология. Применение в клинической практике / Н.Б. Сидоренкова, А.П. Зальцман, М.А. Пляшешников // *Барнаул: Пикет*, 2000. -С. 174

УДК 577.15:612.824

А.Н.М. Чотчаева, М.Д. Гаевый, Л.М. Гаевая

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Ауторегуляция мозгового кровотока в условиях ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (обзор)

Анализируя изменения мозгового кровотока при лечении гипертензии, обращают особое внимание на ауторегуляцию мозгового кровотока.

Ауторегуляция (саморегуляция) свойственна сосудам всех органов, но особо важное значение она имеет для головного мозга, который весьма чувствителен к гипоксии и страдает не только от недостатка кровоснабжения, но и от его избытка в связи с повышением внутричерепного давления [2].

Процесс ауторегуляции включает комплекс механизмов (сосудистых, метаболических, нейрогенных), направленных на обеспечение адекватного питания органа или отдельных его структур соответственно функциональной потребности.

В отечественной и зарубежной литературе традиционно сложилось представление об ауторегуляции мозгового кровотока как механизме поддержания стабильного кровоснабжения мозга независимо от колебаний среднего артериального давления (АД) в пределах 60-150 мм рт. ст. у здоровых людей и большинства лабораторных животных. У больных гипертонической болезнью происходит постепенный сдвиг границ ауторегуляции в сторону более высоких уровней АД, что имеет важное компенсаторное значение. Однако эта адаптация может весьма негативно отразиться на состоянии кровоснабжения мозга в условиях быстрого снижения АД до нормы под влиянием антигипертензивных средств, поскольку нужно время для реадaptации [2]. Поэтому в литературе клинического профиля авторы призывают к осторожности в выборе антигипертензивных средств и дозировки. Кроме того, известно, что некоторые гипотензивные средства (особенно миотропные вазодилататоры) нарушают процесс ауторегуляции [2], в то же время антагонисты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) благотворно влияют на ауторегуляцию мозгового кровотока.

В клинических условиях исследовано в основном действие каптоприла на мозговой кровоток и его ауторегуляцию у больных гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью. [4]. Отмечено сохранение стабильного кровотока или незначительное его увеличение, несмотря на значительное снижение АД. Возможно, это свидетельствует о сдвиге нижней границы ауторегуляции под влиянием каптоприла в сторону более низких уровней АД. У здоровых людей каптоприл не вызывал существенных изменений мозгового кровотока и его ауторегуляции.

Параллельно с клиническими наблюдениями проводилось экспериментальное изучение действия антагонистов РАС на мозговое кровообращение нормотензивных и гипертензивных (спонтанная гипертензия и вазоренальная модель) крыс и других видов животных (кошки). Результаты экспериментальных исследований показали, что у нормотензивных животных каптоприл не вызывает существенных изменений мозгового кровотока и его ауторегуляции, однако у гипертензивных крыс мозговой кровоток сохранялся стабильным при значительном снижении АД, что свидетельствует о сдвиге нижней границы ауторегуляции в сторону более низких уровней АД [4].

В обзорной статье [3] авторы приходят к заключению, что у больных хронической артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью ИАПФ не вызывают изменений мозгового кровотока, несмотря на снижение АД, за исключением редких случаев значительного снижения АД, когда кровоток уменьшался. Сохранение стабильного мозгового кровотока отмечено также у больных острым инсультом. В опытах на крысах ИАПФ сдвигали границы ауторегуляции в сторону более низких уровней АД. По мнению авторов, механизм действия ИАПФ на сосуды мозга обусловлен дилатацией более крупных артерий.

Известно, что некоторые антигипертензивные средства могут нарушать ауторегуляцию мозгового кровотока [2]. Так, вазодилататоры с прямым действием на гладкие мышцы сосудов (например, гидралазин) могут парализовать ауторегуляцию, поскольку расширение сосудов мозга наслаивается на ауторегуляторную реакцию. Вазодилататоры с косвенным влиянием на гладкие мышцы сосудов (например, диазоксид) не изменяют границы ауторегуляции, но могут вызвать снижение АД за пределы нижней границы ауторегуляции.

По экспериментальным данным [1], ИАПФ закономерно снижали АД и сопротивление мозговых сосудов (метод водородного клиренса) у нормотензивных и гипертензивных крыс (вазоренальная и спонтанная гипертензия). Изменения мозгового кровотока имели фазный характер и зависели от уровня АД и сопротивления сосудов. В постишемическом периоде отмечено нарушение ауторегуляции мозгового кровотока у нормотензивных и гипертензивных крыс. Исследуемые препараты способствовали восстановлению ауторегуляции мозгового кровотока в постишемическом периоде нормотензивных и гипертензивных животных, предупреждали развитие феномена невосстановления мозгового кровотока и способствовали нормализации нарушенного метаболизма и транскапиллярного обмена в мозге.

Механизм, которым ИАПФ (в отличие от прямых вазодилататоров) могут поддерживать мозговой кровоток стабильным, несмотря на выраженную гипотензию, недостаточно изучен. В настоящее время остаётся немало спорных и неизученных вопросов, касающихся механизмов действия ангиотензина II и антагонистов РАС на мозговой кровоток.

#### **Библиографический список**

1. Гаевый, М.Д. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на тонус мозговых сосудов, некоторые показатели метаболизма и транскапиллярного обмена мозга / М.Д.Гаевый, Л.М. Аджиенко, Р.С. Мирзоян // *Человек и лекарство: Тез. докл. VI нац. конгр. 19-23 апр. 1999 г.* - М., 1999. - С. 19.
2. *Antihypertensive drugs and cerebral circulation* / S. Strandgaard, O.B. Paulson // *Eur. J. Clin. Invest.* - 1996. - Aug. - Vol. 26 (8). - P. 625-630.
3. *Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral circulation – a review* / G. Waldemar, O.B. Paulson // *Br. J. clin. Pharmac.* - 1989. - Vol. 28. - P. 177-182.
4. Schmidt J.F., Waldemar G., Paulson O.B. *The acute effect of captopril on cerebral blood flow, its CO<sub>2</sub> reactivity, and cerebral oxygen metabolism in human volunteers* // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1990. - V. 16. - № 6. - P. 1007-1010.

УДК 615.21:616.831-005.1].036

**Р.Е. Чуклин**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Опыт применения препарата «Глиатилин» при ишемическом инсульте**

Целью работы явилось определение эффективности клинического применения глиатилина в терапевтических дозировках у больных с ишемическим инсультом.

Глиатилин является новым соединением, в составе структурной формулы которого содержится 40,5% метаболически защищённого холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат: холин участвует в биосинтезе ацетилхолина – одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидхолина) мембраны нейронов. Глиатилин улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, положительно воздействует на пластичность нейронных мембран и функцию рецепторов.

Установлено положительное терапевтическое действие глиатилина у больных с лёгкой и среднетяжёлой степенью интеллектуально-мнестических функций на фоне дисциркуляторной энцефалопатии и остаточных явлений нарушения мозгового кровообращения, обусловленного атеросклерозом и/или артериальной гипертензией. Препарат эффективен в раннем восстановительном периоде у лиц, перенесших ишемический инсульт, оказывает нормализующее влияние на пораженные и компенсаторнозначимые зоны мозга. При острых состояниях вводится внутримышечно или внутривенно (медленно) по 1-4 г в сутки. В редких случаях, при лечении препаратом возможна тошнота (главным образом, как следствие допаминергической активации). Противопоказания: беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату [1].

В течение 6-8 мин от начала ишемии нейроны остаются жизнеспособными и могут восстановить свои функции при нормализации кровоснабжения. При локальной ишемии мозга вокруг участка с необратимыми изменениями формируется зона «ишемической полутени». Гибель клеток в области «ишемической полутени» приводит к увеличению размеров инфаркта. Однако эти клетки в течение определённого времени могут сохранять свою жизнеспособность, поэтому развитие необратимых изменений в них можно предотвратить при восстановлении кровотока и использовании нейропротекторных препаратов. Продолжительность «терапевтического окна» – периода, в течение которого возможно восстановление функции нейронов в области «ишемической полутени», точно не установлена. Хотя для большинства клеток это время ограничивается часами, не исключено, что способность к восстановлению сохраняется в течение нескольких суток [2]. Из всего вышесказанного можно сделать вывод о решающем значении применения веществ с выраженным нейропротекторным действием, представителем которых является глиатилин.

Изучение действия препарата проводилось на базе МУЗ ГБ г. Железноводска. Больные получали глиатилин по 4 мл раствора, содержащего 1 г сухого вещества, внутривенно капельно, ежедневно. Курс лечения составлял от 7 до 14 дней. Препарат входил в состав комплексной терапии, которая также включала в себя другие антигипоксанты, дезагреганты, глюкозу, калий, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ.

Эффективность лечения оценивалась по клиническим признакам методом сравнения с пациентами, терапия которых не включала глиатилин. Контрольная группа включала 18 человек (12 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 53 до 68 лет. Больным проводилось комплексное обследование согласно «*Индустриальной модели контроля качества медицинского обслуживания*». Обследование включало в себя данные клинических и биохимических анализов крови, ЭКГ, РЭГ, КТ головного мозга (по показаниям), ЭКГ, консультаций окулиста, кардиолога, психиатра (по показаниям), динамику АД.

Анализировались жалобы больных, динамика неврологического статуса.

Опытная группа состояла из 18 больных (13 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 57 до 71 года. Госпитализация была произведена не позднее 6 часов от начала заболевания в палаты интенсивной терапии. У одного из больных имели место эпилептиформные судороги. При поступлении у четырнадцати больных сознание оставалось ясным. Уровень сознания одного больного оценивался как кома один, а троих больных как сопор.

В опытной и контрольной группах не было больных с ранее перенесёнными острыми нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками головного мозга. Клинические и биохимические анализы делались в первый день госпитализации. Контроль производился каждые 3 дня.

В результате исследования было выявлено следующее. Больные, получавшие глиатилин, отмечали субъективное улучшение, выразившееся повышением активности, улучшением памяти, уменьшением головной боли, головокружений. Препарат способствовал быстрому регрессу общемозговых симптомов. У пациентов опытной группы период коматозного и сопорозного состояния был короче, чем в контрольной группе. У четверых больных сразу после применения препарата наблюдалась положительная динамика течения заболевания.

Установлено, что глиатилин не оказывает влияния на показатели центральной гемодинамики и величину артериального давления. Отмечена хорошая переносимость препарата в указанных дозировках при внутривенном введении. Случаев отмены или ограничения дозы из-за возникших осложнений не было.

Таким образом, использование глиатилина в терапии острых нарушений мозгового кровообращения является предпочтительным с целью уменьшения проявлений общемозговых и очаговых симптомов заболевания. Клинические наблюдения позволяют утверждать, что препарат обладает нейропротекторной активностью и при его использовании в остром периоде инсульта способствует уменьшению объёма повреждений мозга и более быстрой и полной компенсации нарушенных функций.

#### Библиографический список

1. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. – М., 2004. – Т. 12. – С. 272.
2. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы: В 2 т. / Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. – М.: ЗАО Шико, 2003. – Т. 1. – С. 236.

УДК 547.769.1:548.797

**Р.В. Шутков, А.Н. Калужских, А.В. Крылов, М.В. Сопова, А.Г. Козьмина,  
В.Ц. Болотова, С.М. Бахтина, Б.А. Ивин**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### Взаимодействие полигидроксиазинов с карбонильными соединениями и их аналогами – прекрасный путь синтеза новых биологически активных веществ

В результате проведённых ранее на кафедрах органической химии и фармакологии СПбХФА исследования путей синтеза и биологической активности 2-арил-4-гидрокси-1,3-тиазинов и продуктов их взаимодействия с электрофильными и нуклеофильными реагентами обнаружено несколько серий гетероазинов, обладающих противоопухолевой, противовирусной, иммуномодулирующей, радиопротекторной активностью и другими видами биологического действия. Было, в частности, показано, что 4,6-диоксипиримидины при взаимодействии с ароматическими альдегидами дают производные 5,5-арилиденбис(4,6-дигидрокси-пиримидины). Барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты с ароматическими альдегидами дают производные 5-арилиденбарбитуровых и 5-арилиден-2-тиобарбитуровых кислот. Кроме того, в ряде случаев были получены пирано[2,3-d]пиримидины. При наличии нуклеофильного заместителя в орто-положении к карбонильной группе альдегида продуктами реакции выступали также N-формил-3-кумаринкарбоксамиды, 3-кумаринкарбоксамиды и 4Н-хромено[4,3-d]пиримидины, чьё образование включает стадию размыкания пиримидинового цикла исходного 4,6-дигидрокси-пиримидина. В то же время, подобные исследования в ряду тиааналогов полиокси-пиримидинов – 1,3-тиазинов, и продуктов их химических превращений не проводились. Поэтому мы сочли целесообразным изучить реакции 2-арил-4-гидрокси-6Н-1,3-тиазин-6-онов (**1**) с карбонильными соединениями и их гетероаналогами – нитрозосоединениями.

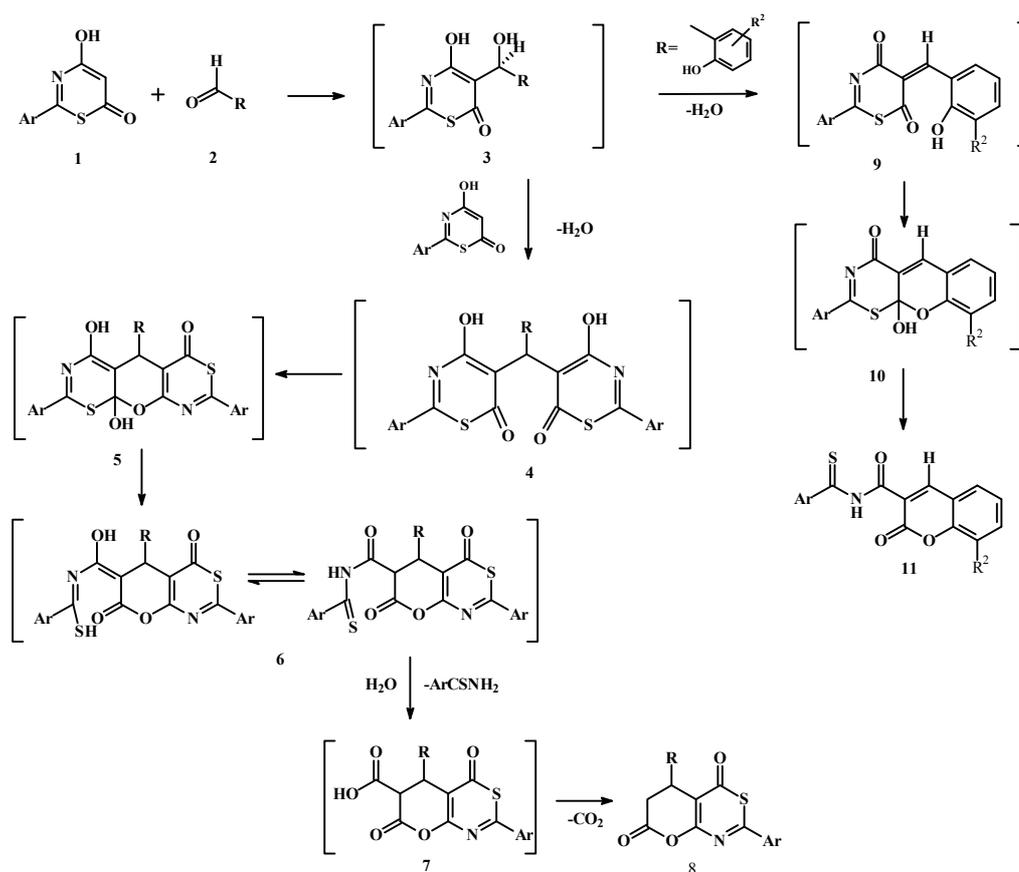
Оказалось, что реакция 1,3-тиазинов (**1**) с алифатическими и ароматическими альдегидами (**2**) в пиридине при 20-50°C с выходом 50-70% приводит к 2,5-диарил(2-арил-5-алкил)-6,7-дигидро-4Н,5Н-пирано[2,3-d]-1,3-тиа-зин-4,7-дионам (**8**) (см. схему). В случае ароматических альдегидов возможно проведение реакции при нагревании в других растворителях (ледяная уксусная кислота, диоксан) или при сплавлении смеси тиазина (**1**) с альдегидом без растворителя. Взаимодействие 1,3-тиазинов (**1**) с замещёнными салициловыми альдегидами (**2**) в аналогичных условиях с выходом 60-80% приводит к замещённым N-тиоароил-3-кумаринкарбоксамидам (**11**).

Попытка конденсировать 1-метил-2-арил-4-гидрокси-пиримидин-6-оны и их тиааналогов (**1**) с ароматическими нитрозосоединениями в отличие от баритуровых кислот, не увенчалась успехом. После многочасового кипячения пиримидина и нитрозосоединения в пиридине или спирте из реакционной массы были выделены ис-

ходные соединения, а в случае 1,3-тиазинов (1) – только азоксибензолы, в результате восстановления исходных нитрозосоединений продуктами расщепления тиазинового цикла.

Индивидуальность полученных соединений была доказана методом тонкослойной хроматографии, состав – масс-спектрометрически и элементным анализом, строение – по УФ, ИК, ЯМР<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектрам.

Предполагаемый механизм замыкания пиранонового цикла включает стадию образования (2-арил-4-гидрокси-6-оксо-6Н-1,3-тиазин-5-ил)арил-карбинолов (3а) (выход 50-65%). Последние реагируют со второй молекулой 1,3-тиазина (1а, б), образуя ди(2-арил-4-гидрокси-6-оксо-6Н-1,3-тиазин-5-ил)арилметаны (4), внутримолекулярная гетероциклизация которых с раскрытием одного из тиазининовых колец и элиминированием тиоароиламина и диоксида углерода приводит к образованию пиранотиазинов (2). Образование N-тиоароилкумаринкарбоксамидов, вероятно, обусловлено дегидратацией карбинолов в арилидентиазины (9), последующей гетероциклизацией и расщеплением тиазинового цикла.



- 1, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(а), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б);  
 2, R = Et (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), 2-HO-3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(г);  
 8, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = Et(а), Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Et(б),  
 Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г);  
 11 Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = H(а), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = MeO(б), Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H(в)

По величине острой токсичности (метод Миллера-Тейнтера, белые мыши) полученные пиранотиазины (2) и кумаринкарбоксамиды (8) относятся к умеренно- или малотоксичным соединениям (LD<sub>50</sub> 700-1300 мг/кг). 5-арилпиранотиазины менее токсичны, чем 5-алкилпроизводные.

Изучение специфической фармакологической активности синтезированных соединений проводилось с учётом данных прогноза, полученных с помощью программы PASS. Оказалось, что все исследуемые соединения проявляют антигипоксическую активность на модели острой гипобарической гипоксии. Наиболее выраженное влияние на переносимость животными этого вида гипоксии, сравнимое с активностью гутимина, проявляет N-тиобензоил-3-кумарин-карбоксамид (8а). Седативную активность проверяли на модели норкового рефлекс. 2-арил-5-алкилпиранотиазины (2а, б) снижают двигательную активность животных так же, как препарат сравнения – фенобарбитал. Существенно меньшей активностью обладают 2,5-диарилпиранотиазины (2 в, г) и

кумаринкарбоксамиды (8). Все изучаемые соединения в 1,5-2 раза превышали противовоспалительную активность (модель адреналинового отека легких у мышей) препарата сравнения индометацина. Наиболее активным оказались пиранотиазин (2а) и кумаринкарбоксамид (8а). Величина противосудорожной активности изучаемых соединений (модели генерации спинальных и церебральных судорог у мышей, вызванных настойкой чилибухи и непрямым антагонистом ГАМК – тиосемикарбазидом, соответственно) зависит от их строения и от происхождения судорог. Так, 2,5-диарилпиранотиазины (2 в,г) оказались более активными при судорогах центрального генеза и малоактивны при спинальных судорогах. 2-Фенил-5-этилпиранотиазин (2а) более активен при спинальных и существенно меньше – при церебральных судорогах. Производные N-тиоароил-3-кумаринкарбоксамидов (8) весьма активны не зависимо от природы происхождения судорог. Наибольшим противосудорожным эффектом обладает малотоксичный 8-метокси-N-тиоароил-3-кумаринкарбоксамид (8б).

Разработаны групповые методы стандартизации и установления качества синтезированных веществ, включая определение подлинности, наличия примесей и количественного содержания. Для установления подлинности предложены качественные реакции на функциональные группы, методы тонкослойной хроматографии, ВЭЖХ, УФ, ИК, ЯМР и масс-спектропии. Для количественного определения следует использовать спектрофотометрию в УФ области с использованием раствора стандартного образца. Метод ТСХ может быть использован как для идентификации, так и для определения посторонних примесей.

Таким образом, полученные данные подтверждают рациональность поиска новых эффективных лекарственных средств среди полигидроксиазинов и продуктов их химических превращений.

УДК 616-098:615.32:615.28

В.А. Юрова, Т.Н. Пензина

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### Сравнительное изучение антимикробной активности извлечений из листьев трёх видов семейства грушанковых (*Pyrolaceae*)

Антимикробные свойства лекарственных растений используются в медицине для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний кожи, слизистых оболочек глаз, полости рта, горла, носа, ушей и др. [1,4]. Препараты из растений имеют ряд преимуществ перед синтетическими лекарственными средствами, так как оказывают многостороннее действие на организм (антимикробное, противовоспалительное, регенерирующее, иммуномодулирующее, а также потому, что фитопрепараты можно принимать длительно, поскольку они не вызывают развития дисбактериоза, малотоксичны, не дают побочных эффектов, и оказывают длительное терапевтическое действие [4,5].

Растения семейства грушанковых (*Pyrolaceae*) издавна применяются в гомеопатии и народной медицине как противовоспалительные, антимикробные, диуретические, гипогликемические и потогонные средства [5].

В связи с этим, представляется актуальным изучение антибактериальной активности водных и спиртовых извлечений из растений семейства грушанковых.

Целью данной работы явилось сравнительное изучение антимикробной активности водных и спиртовых извлечений из листьев ортилии однобокой (*Orthilia secunda* L., House), грушанки круглолистной (*Pyrola rotundifolia* L.), зимолобки зонтичной (*Chimaphyla umbellata* L., W. Barton).

Антимикробное действие связано с наличием в лекарственном растительном сырье (ЛРС) фенольных соединений – дубильных веществ, флавоноидов, арбутина. Такие соединения содержатся в большом количестве в листьях ортилии однобокой (*Orthilia secunda* L., House), грушанки круглолистной (*Pyrola rotundifolia* L.), зимолобки зонтичной (*Chimaphyla umbellata* L., W. Barton) [2,3].

Отвар из листьев ортилии однобокой, грушанки круглолистной, зимолобки зонтичной получали следующим образом: навеску сырья измельчали до размера частиц не более 1 мм, заливали 10-кратным объемом дистиллированной воды и настаивали на кипящей водяной бане в течение 30 минут, затем процеживали. Для приготовления настоек из листьев указанных растений растительное сырье измельчали до размера частиц не более 1 мм, заливали 5-кратным объемом спирта соответствующей концентрации, настаивали в течение 7 суток с периодическим помешиванием, затем процеживали.

Антибактериальную активность определяли с использованием метода диффузии в агар, рекомендованного С.М. Навашиным и И.П. Фоминой (1982). Сущность метода состоит в следующем. В качестве питательной среды использовали МПА серии АГВ одной партии в объеме 20 мл на чашку. Испытуемые культуры микробов выращивали на скошенном МПА в течение 24 часов при температуре 37°C, затем довели количество бактерий до количества, соответствующего стандарту мутности 5 ед. В стерильные чашки Петри заливали микробную взвесь в количестве 1 мл, затем взвесь заливали первым слоем агара. После того, как агар застынет, заливали вторым слоем агара без культуры. Это делали с целью подавления роста на поверхности агара, при этом зоны задержки роста микроорганизмов определялись более четко. После полного застывания агара в чашках пробивались лунки диаметром 8 мм – 6-7 лунок на чашку. Дно лунок заливали расплавленным агаром для избежания

подтекания исследуемых извлечений под агар. Затем в лунки вносили по 0,1 мл исследуемых лекарственных извлечений. Контролем служили для отваров – вода очищенная, для настоек – спирт соответствующей концентрации, которые также вносили в соответствующие лунки. При изучении антибактериальной активности указанных извлечений в отношении грамотрицательных микроорганизмов в качестве препарата сравнения использовали отвар из листьев брусники. Чашки инкубировали в термостате 24 часа. После инкубации измеряли зоны задержки роста микроорганизмов вокруг лунок. Противомикробная активность извлечений оценивалась как высокая, если диаметр зоны задержки роста микроорганизмов составлял 15 мм и более, и низкая, если диаметр задержки роста был менее 15 мм. Этот метод позволяет определить не только наличие, но и степень антибактериальной активности.

В работе были использованы 30 штаммов микроорганизмов, причём все они были выделены из клинического материала от больных с гнойно-воспалительными, гинекологическими, урологическими, стоматологическими заболеваниями. Микроорганизмы относились к следующим семействам: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Micrococcaceae*, также в работе были использованы грибы рода *Candida*. Семейство *Enterobacteriaceae* было представлено *Escherichia coli* (5 штаммов), *Klebsiella pneumonia* (2 штамма), *Proteus mirabilis* (2 штамма), *Proteus vulgaris* (2 штамма); семейство *Pseudomonadaceae* – *Pseudomonas aeruginosa* (4 штамма), семейство *Micrococcaceae* – стафилококки коагулазоположительные (4 штамма), стафилококки коагулазоотрицательные (6 штаммов), грибы рода *Candida* (5 штаммов). Все использованные штаммы отличались антибиотикорезистентностью, множественной резистентностью характеризовались *Ps. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Candida*. Представителей семейства *Enterobacteriaceae* идентифицировали с использованием тест-систем фирмы *Lachema*, *Ps. Aeruginosa* идентифицировали с использованием тест-системы *Неферм-тест 24*.

Статистическую обработку проводили с определением критерия Стьюдента.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Анализируя полученные результаты, прежде всего надо отметить, что вещества, использованные в качестве контрольных ( для отваров – вода очищенная, для настоек – 40% и 70% спирт соответственно), не давали задержки роста микроорганизмов.

Таблица 1 – Диаметры зон задержки роста грамположительных микроорганизмов и грибов рода *Candida*

Исследуемые объекты	Стафилококк эпидермальный			Стафилококк золотистый			Грибы рода <i>Candida</i>		
	Отвар	Настойка (экстракт – 40% спирт)	Настойка (экстракт – 70% спирт)	Отвар	Настойка (экстракт – 40% спирт)	Настойка (экстракт – 70% спирт)	Отвар	Настойка (экстракт – 40% спирт)	Настойка (экстракт – 70% спирт)
Ортилия однобокая	22,0	24,5	22,3	20,0	22,5	20,8	21,5	21,3	20,5
Грушанка круглолистная	14,5	21,8	19,3	13,3	18,8	16,0	14,5	21,0	18,4
Зимолюбка зонтичная	17,8	26,6	28,6	15,3	23,5	22,8	18,6	16,8	18,3

Как видно из табл. 1, все извлечения ортилии однобокой и зимолюбки зонтичной оказывали выраженное антибактериальное действие на эпидермальный и золотистый стафилококки, а также на грибы рода *Candida*. Следует отметить, что различий в антибактериальной активности извлечений, полученных с использованием 40% и 70% спирта этилового не наблюдалось.

Грушанки круглолистной настойки также оказывали выраженное антибактериальное действие на эпидермальный и золотистый стафилококки и на грибы рода *Candida*. Однако грушанки круглолистной отвар обладал антибактериальной активностью в отношении указанных микроорганизмов. Причём способность задерживать рост стафилококков и грибов рода *Candida* у отвара ортилии однобокой и зимолюбки зонтичной достоверно выше, чем у отвара грушанки круглолистной, что следует из табл. 2. Кроме того, антибактериальная активность настойки грушанки круглолистной, полученной с использованием 40% спирта в отношении стафилококков и грибов рода *Candida* достоверно выше антибактериальных свойств отвара (табл. 2).

Таблица 2 – Достоверность различий в степени антибактериальной активности в отношении грамположительных микроорганизмов

Исследуемые объекты	Стафилококки и грибы рода <i>Candida</i>		
	Средние значения зон задержки роста микроорганизмов	t	P
Отвар листьев ортилии	21,2	5,84	0,01
Отвар листьев грушанки	14,1		
Отвар листьев грушанки	14,1	12,92	0,001
Настойка грушанки (экстрагент – 40% спирт)	20,5		
Отвар листьев зимолубки	17,2	6,99	0,01
Отвар листьев грушанки	14,1		

При изучении антибактериального действия представителей семейства грушанковых на грамотрицательные микроорганизмы вырисовывается несколько иная картина.

Таблица 3 – Диаметры зон задержки роста грамотрицательных микроорганизмов

Культура	Извлечение	Ортилия однобокая	Грушанка круглолистная	Зимолубка зонтичная	Брусника
<i>E. coli</i>	Отвар	18,9	12,6	12,5	16,5
	Настойка (экстрагент – 40% спирт)	18,4	11,9	13,3	
	Настойка (экстрагент – 70% спирт)	17,9	11,6	12,8	
<i>Klebsiella</i>	Отвар	21,5	17,4	21,5	19,0
	Настойка (экстрагент – 40% спирт)	18,5	12,1	11,9	
	Настойка (экстрагент – 70% спирт)	19,6	11,8	14,3	
<i>Ps. aeruginosa</i>	Отвар	18,5	12,5	11,0	14,6
	Настойка (экстрагент – 40% спирт)	17,5	12,6	12,5	
	Настойка (экстрагент – 70% спирт)	19,0	12,6	14,9	
<i>Proteus</i>	Отвар	17,5	11,5	13,5	16,3
	Настойка (экстрагент – 40% спирт)	18,4	11,3	13,9	
	Настойка (экстрагент – 70% спирт)	18,8	11,8	16,3	

Как следует из табл. 3, все извлечения из ортилии однобокой оказывали выраженное антибактериальное действие на изучаемые грамотрицательные микроорганизмы. При этом степень выраженности действия отвара и настоек существенно не различалась. Кроме того, антибактериальное действие отвара ортилии однобокой в отношении грамотрицательных микроорганизмов оказалось достоверно более выраженным, чем действие отвара из листьев брусники, которая является зарегистрированным лекарственным растением, а также достоверно более выраженным, чем действие отваров из грушанки круглолистной и зимолубки зонтичной (табл. 4).

Таблица 4 – Достоверность различий в степени антибактериальной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов

Исследуемый объект	Средние значения зон задержки роста микроорганизмов	t	P
Отвар ортилии однобокой	19,1	8,61	0,001
Отвар грушанки круглолистной	13,5		
Отвар ортилии однобокой	19,1	2,99	0,05
Отвар зимолубки зонтичной	14,6		
Отвар ортилии однобокой	19,1	3,29	0,05
Отвар брусники	16,6		

Кроме того, антибактериальная активность настоек ортилии однобокой в отношении грамотрицательных микроорганизмов была достоверно более высокой, чем активность соответствующих извлечений из грушанки и зимолубки ( $t=4,60$ ,  $P=0,01$ ,  $t=2,78$ ,  $P=0,05$  соответственно).

Следует подчеркнуть, что отвар и настоики ортилии однобокой оказывали выраженное антибактериальное действие даже на такие обладающие множественной антибиотикорезистентностью микроорганизмы, как *Ps. aeruginosa* и *Proteus*.

Извлечения из листьев грушанки круглолистной и зимолубки зонтичной (табл. 3) в большинстве случаев обладали слабым антибактериальным действием в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

**Выводы**

1. Ортилии однобокой и зимолюбки зонтичной отвары и настойки, а также грушанки круглолистной настойки оказывают выраженное антибактериальное действие на грамположительные микроорганизмы рода *Staphylococcus*.

2. Водные и спиртовые извлечения из листьев ортилии однобокой и зимолюбки зонтичной, а также спиртовые извлечения из листьев грушанки круглолистной обладают антибактериальным действием в отношении грибов рода *Candida*.

3. Ортилии однобокой отвар и настойки оказывают выраженное антибактериальное действие на антибиотикорезистентные штаммы грамотрицательных микроорганизмов.

4. Грушанки круглолистной и зимолюбки зонтичной отвары и настойки обладают слабой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

**Библиографический список**

1. Акопов, И.Э. *Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение* / И.Э. Акопов. – М.: Медицина, 1986.
2. Киселева, А.В. *Биологически активные вещества лекарственных растений Южной Сибири* / Киселева А.В., Волхонская Т.А., Киселев В.Е. – Новосибирск: «Наука», 1991.
3. *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Рагопниаеae-Тутелaeae*. – Л.: Наука, 1985.
4. Соколов, С.Я. *Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия*. – 3-е изд. / Соколов С.Я., Замотаев И.П. – М.: Металлургия, 1990.
5. Телятьев, В.В. *Целебные клады Восточной Сибири* / В.В. Телятьев. - Иркутск, 1991.

УДК 615.32.014.015.11:519.242

**Л.С. Яковенко, А.А. Глушко, Е.В. Кожарская**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Составление сбора для профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа с использованием статистического анализа**

Нами была поставлена цель создания сбора для профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа, состав которого был бы статистически оптимизирован.

Чаще всего для составления фитокомплексов используются растения семейств вересковые, астровые, бобовые и аралиевые. Было выбрано несколько растительных объектов семейства бобовые, основным параметром для выбора которых были: противодиабетическое действие (гипогликемический и гипохолестеринемический эффекты), надёжность сырьевой базы, химический состав, положительные сопутствующие эффекты [1,2,4].

Клинико-фармакологические исследования послужили основанием для определения варианта сбора, который бы наиболее оптимально изменял биохимические параметры в сторону их физиологических значений. С этой целью был использован метод математического планирования эксперимента с поиском критерия оптимума при помощи множественного регрессионного анализа, который проводился с помощью программ: *Maple 9,5 Waterloo Maple Ink., SPSS 13,0 SPSS Ink., Microsoft Excel 2002*. Регрессионный анализ позволяет оценить степень связи между переменными, предлагая механизм вычисления предполагаемого значения переменной из нескольких уже известных значений [3,5].

Проведена гипогликемическая и гипохолестеринемическая оценка водного настоя 30 вариантов различных сочетаний растений (фитокомпозиций) отдельно у белых крыс с разными исходными биохимическими показателями в условиях модели аллоксанового сахарного диабета.

Для построения регрессионной модели были выбраны два биохимических фактора крови крыс с экспериментальным диабетом, данные приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Содержание глюкозы и холестерина в сыворотке крови крыс с экспериментальным диабетом (n=6)**

Группа животных	Содержание глюкозы, ммоль/л		Содержание холестерина, ммоль/л	
	Среднее	Статистика	Среднее	Статистика
Интактная (без воздействия)	6,28±0,15	p<0,001	2,45±0,15	p<0,001
Контроль (с диабетом)	17,30±0,6	—	3,40±0,12	—
Опытная (с диабетом), получавшая препарат сравнения «Арфазетин»	6,05±0,25	p<0,001	1,75±0,03	p<0,001

Для выбора различных составов сбора использовался генератор случайных чисел (в рамках терапевтического диапазона активности фитокомпозиции). Измеренные параметры каждого показателя выносились на мат-

рицу для последующей математической обработки. На основе проведённого анализа данных для каждого показателя было построено уравнение линейной регрессии, характеризующее зависимость показателя от дозы растения, входящего в комбинацию:

$$y_i = a^0 + a^1 x_1 + a^2 x_2 + a^3 x_3 + a^4 x_4 + a^5 x_5,$$

где  $i$  – индекс соответствующего показателя;  $x$  – используемые дозы растения;  $a$  – коэффициент регрессии.

Производилась диагностика регрессионной модели на наличие коллинеарности между независимыми переменными, чтобы избежать эффекта мультиколлинеарности. Эффект мультиколлинеарности отсутствовал. Статистическая значимость модели меньше 0,05, что говорит о её надёжности. Коэффициент детерминации  $R=0,85$ , что говорит о том, что независимые переменные подходят для определения зависимой переменной. Показательность построенной регрессионной модели  $R^2=0,85$ .

Величина стандартной ошибки расчётов – меньше 0,15, что является приемлемым результатом.

На основании приведённых выше параметров оценки качества регрессионной модели, последняя была признана практически пригодной и статистически значимой.

Для поиска оптимального состава сбора в качестве целевой функции использовалась формула:

$$x = \sum_{i=1}^k (y_i - o_i)^2,$$

где  $y_i$  –  $i$ -й теоретическое изменение биохимического параметра под действием варианта фитосбора (линейно-регрессионная модель);  $o_i$  –  $i$ -терапевтическое изменение биохимического параметра.

Процесс оптимизации состава сбора заключался в варьировании количества компонентов с приведения функции  $x$  к минимуму [4].

В результате был найден оптимальный состав сбора, теоретически дающий оптимальный терапевтический эффект. Состав сбора «*Диабетогалегин*»: надземная часть клевера красного, люцерны посевной, козлятника восточного и створки фасоли обыкновенной 1,5:1:2:1.

С использованием данного метода можно рассчитать весовое (объёмное) соотношение всех компонентов в сборе. Указанный подход при конструировании сбора имеет преимущество перед эмпирическим или основанном только на учёте биохимической активности каждого растения.

При сравнении лечебной эффективности разработанного варианта сбора «*Диабетогалегин*» с контрольным, составленным по принципу соответствия весовых частей величине гипогликемического и гипохолестеринемического эффекта, установлено, что вытяжка опытного сбора по сравнению с контролем оказывает в среднем на 15% более отчётливый гипогликемический эффект и на 5% гипохолестеринемический эффект. Сбор «*Диабетогалегин*» может применяться как биологически активная добавка к пище для профилактики и вспомогательной фитотерапии сахарного диабета 2 типа. Также полученный сбор может применяться как составной компонент функциональных продуктов питания (ФПП) для пациентов с эндокринными нарушениями (ожирением, сахарным диабетом), а также в качестве антисклеротического и общеукрепляющего средства в виде фиточая, соков, мармелада, пастилы (с использованием сахарозаменителей) и других продуктов, обогащённых настоем сбора.

#### Библиографический список

1. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред И.С. Чекмана. – Киев: Здоров'я, 1987. – 734 с.
2. Методические рекомендации. Простой специфический скрининг химических веществ / Под ред. Ф.П. Тринуса. – Киев: Здоров'я, 1985. – 243 с.
3. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1973. – 216 с.
4. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. – 272 с.
5. Беликов, В.Г. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации / Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коковкин-Щербак Н.И. – М.: Медицина, 1973. – 232 с.

**Организационные, экономические и  
товароведческие исследования в  
области обеспечения населения  
товарами аптечного ассортимента**

УДК 615.218.3:615.03:614.23 (470.45)

**М.В. Абрамова**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

**Предпочтения конечных потребителей при выборе антигистаминных лекарственных средств**

Известно, что на предпочтения посетителей аптеки может влиять ряд факторов. Именно эти факторы являются мотивами поведения потребителя, сопровождающими выбор того или иного антигистаминного препарата и в конечном счете побуждающими человека совершить покупку.

Задача исследования – определить современные предпочтения конечных потребителей антигистаминных лекарственных средств и понять, чем они продиктованы и обусловлены на данном этапе развития волгоградского фармацевтического рынка.

В связи с этим было интересно узнать, чем руководствуются посетители аптек, выбирая для лечения антигистаминные препараты.

В анкетировании и интервьюировании принял участие 471 человек.

Из предложенных вариантов респонденты выбрали следующие критерии, которые влияют на их предпочтения при выборе антигистаминного средства: рекомендации фармацевтического специалиста – 29%, назначение врача – 18%, реклама данного препарата средствами массовой информации – 13%, высокое качество – 11%, цена – 9%, минимизация побочных эффектов – 6%, личный опыт – 5%, аннотация к препарату и медицинская литература – 4%, препарат должен улучшать качество жизни – 3%, рекомендации друзей и близких – 2%.

Следует обратить внимание, что рекомендации фармацевтических специалистов на сегодняшний день предпочтительнее для пациентов, чем визит к врачу. А стоимость лекарственного средства находится лишь на пятом месте среди факторов, влияющих на выбор антигистаминного препарата.

Фармацевтические специалисты считают также, что их влияние на предпочтения посетителей аптеки к тому или иному антигистаминному лекарственному средству достаточно высокое.

Чтобы узнать мнение провизоров и фармацевтов на данный вопрос, мы спросили: «*Что влияет на предпочтения покупателей того или иного антигистаминного препарата?*». Ответы представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Потребительские предпочтения антигистаминных препаратов, %**

<b>Ответ</b>	<b>Провизоры (167 анкет)</b>	<b>Фармацевты (186 анкет)</b>
Улучшение качества жизни	1,79	4,30
Цена	55,68	70,96
Реклама лекарственного средства в средствах массовой информации	76,10	53,76
Рекомендации врача	14,97	8,60
Личный опыт	13,17	10,21
Мнение родственников и знакомых		1,61
Совет фармацевтического специалиста	52,69	56,45
Известность фирмы-производителя		1,07
Высокое качество	25,75	0,54
Минимизация побочных эффектов	15,57	3,22

На предпочтения покупателей того или иного антигистаминного препарата, согласно мнению фармацевтических специалистов, прежде всего, влияет цена и реклама лекарственного средства в средствах массовой информации. По совету фармацевтического специалиста лекарственное средство приобретают, как считают провизоры и фармацевты, более половины покупателей антигистаминных средств. Провизоры отметили также высокое качество лекарственного средства, являющееся также одним из определяющих свойств, побуждающим к покупке.

Таким образом, роль фармацевтических специалистов, как промежуточных потребителей, в обеспечении оптимального использования лекарственных средств и особенно безрецептурного отпуска (большинство антигистаминных препаратов являются препаратами безрецептурного отпуска), значительно возросла в последние годы. Человек не идет к врачу по разным причинам: недоверие врачу, экономия времени и другое. Поэтому вопрос: «*По Вашему мнению, антигистаминные препараты приобретают чаще всего по назначению врача или занимаются самолечением?*», – звучит на сегодняшний день очень актуально. Данные, которые были получены, представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Мотивы приобретения антигистаминных препаратов, %

Ответ	Провизоры (167 анкет)	Фармацевты (186 анкет)
Да, только по рекомендации врача	1,19	2,15
Думаю, по совету врача	14,97	10,75
Занимаются самолечением	34,73	41,39
По совету фармацевта	49,10	45,69

И здесь фармацевтические специалисты полагают, что чаще всего антигистаминные лекарственные средства приобретают по совету провизора или фармацевта. В то же время, в большом проценте случаев посетители аптек занимаются самолечением, то есть сами выбирают лекарственное средство. Очевидно, это обусловлено тем, что многие потребители антигистаминных средств – это хронически страдающие больные, которые «перепробовали» множество препаратов и выбрали себе тот, который им помогает, хорошо переносится, устраивает их по цене.

Многие люди, которые обращались в аптеку за H<sub>1</sub>-гистаминоблокатором, страдают аллергическим заболеванием не первый год, поэтому каждый из них раньше уже что-то принимал. В связи с этим, на вопрос о том, какие антигистаминные препараты пациент принимал раньше, очень часто называли препараты первого поколения: диазолин, супрастин, фенкарол, ссылаясь при этом на назначения их врачом.

На момент проведения анкетирования в аптеке мы интересовались: «Какое антигистаминное средство приобретает человек сегодня и почему?». В большинстве случаев люди называли другое антигистаминное средство (не то, которое принимали раньше), объясняя свое предпочтение несколькими причинами, среди которых те, что «старые» препараты:

- уже не помогают;
- вызывают сонливость и нарушение координации движений;
- нужно применять несколько раз в день;
- не сочетаются с алкоголем.

Выбор посетителей аптек на момент анкетирования падал на современные антигистаминные лекарственные средства второго и третьего (препараты-метаболиты) поколений. Хотя некоторые пациенты говорили о том, что предварительно были у врача, где получили рекомендации на ранее применяемое ими антигистаминное средство. Именно в аптеке человек сам принимал решение приобрести современный H<sub>1</sub>-гистаминоблокатор, получив при этом подробную информацию о препарате от фармацевтического специалиста.

Посетителями аптеки являются люди разного возраста. Это и подростки, и люди среднего возраста, и пожилые граждане.

Пожилые люди (34%) чаще приобретают антигистаминные препараты первого поколения. По всей видимости, это связано, в первую очередь, с доступностью лекарственного средства по цене и прежним положительным опытом их применения. Лица от 36 до 54 лет (41%) в большем количестве случаев останавливают свой выбор на антигистаминных препаратах второго поколения, что определяется отсутствием значительного числа побочных эффектов, свойственных первому поколению антигистаминных препаратов, и ценовой доступностью для работоспособного населения. Хотя первое поколение антигистаминных лекарственных средств у данной возрастной категории до сих пор продолжает занимать здесь свою нишу. По всей видимости, это связано с тем, что старое средство – проверенное средство.

Лица от 18 до 35 лет (25%) чаще приобретают антигистаминные препараты третьего поколения. По всей видимости, это связано с тем, что данная категория больных в меньшей степени обременена прошлым опытом, и для них в первую очередь важна не цена лекарственного средства, а, прежде всего, его качество и хорошая эффективность. К тому же отмечено, что молодежь менее консервативна и легче принимает что-то новое, чем люди старшего возраста.

Среди населения существует мнение, что дорогие лекарственные средства – эффективные, а дешёвые – менее эффективные. В связи с этим, респондентам был задан вопрос: «Считаете ли Вы, что дорогое антигистаминное средство эффективное, а дешёвое – менее эффективное?».

Посетители аптек в 78% случаев отметили, что ощутили «на себе» эффективность лечения более дорогими препаратами. Известно, что препараты первого поколения – более дешёвые, но менее эффективные и вызывают больше побочных эффектов. И наоборот, современные препараты являются более дорогими, но лечение последними является более эффективным. Терапия оригинальными антигистаминными лекарственными средствами (дорогие) более эффективна, чем лечение дженериковыми препаратами (более дешёвые).

Сегодня на Волгоградском фармацевтическом рынке представлены антигистаминные препараты как отечественного, так и зарубежного производства. В этой связи, нам было интересно узнать, каким производителям антигистаминных средств отдают предпочтение посетители аптек. 28% конечных потребителей отметили отечественных производителей антигистаминных лекарственных средств. Возможно, это связано с тем, что отече-

ственные антигистаминные препараты более дешёвые и, тем самым, более доступные для населения. Для остальных посетителей страна-производитель антигистаминных препаратов не имеет значения, так как главное для них – это эффективность лекарственного средства.

Таким образом, сегодня при выборе пациентом антигистаминного средства большое влияние оказывают рекомендации фармацевтических специалистов (29%). На предпочтения покупателей того или иного антигистаминного препарата, согласно мнению фармацевтических специалистов, влияет цена и реклама лекарственного средства в средствах массовой информации. Всё чаще посетители аптек приобретают современные H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторы (второго и третьего поколений). Номенклатура лекарственных средств позволяет полностью удовлетворить спрос конечных потребителей в препаратах этой группы.

#### **Библиографический список**

1. Гуцин, И.С. *Аллергический ринит: Пособие для врачей* / Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. – М., 2002. – С. 72.
2. Ильина, Н.И. *Эпидемия аллергии – в чем причины?* / Н.И. Ильина // *Consilium medicum*. – 2001 (Приложение). – С. 3-5.

УДК 615.03.008.05 (470.324)

**Н.И. Акиншина**

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

### **Исследование особенностей льготного лекарственного обеспечения больных в Воронежской области**

Государственная социальная помощь гражданам Российской Федерации направлена на обеспечение социальной защиты отдельным категориям граждан ввиду недостаточного уровня их материального обеспечения, роста заболеваемости, роста инвалидизации населения. Поэтому для устранения социального неравенства разработана программа государственной поддержки отдельных категорий граждан, одним из направлений которой является дополнительное лекарственное обеспечение (ДЛО) [1].

Целью работы явилось исследование состояния льготного лекарственного обеспечения больных Воронежской области и оценка эффективности использования финансовых и материальных ресурсов, выделенных для оказания государственной социальной помощи отдельным категориям граждан РФ. Объектами исследования служили отчетные материалы аптечных организаций по поступившим льготным рецептам и отпущенным по ним лекарственным средствам (ЛС).

Для реализации Федерального закона № 122-ФЗ от 22.08.2004 в части льготного лекарственного обеспечения в реестр по льготному обеспечению жителей Воронежской области было включено 173 аптечных учреждения. Расходы аптек на выполнение программы «*Льгота-2005*» составили в сумме 4,4 млн. руб., что на 2,0 млн. руб. больше, чем планировалось. Объём отпуска ЛС на провизора в месяц за 2005 г. составил 24,2 тыс. руб. или на 40,7% больше по сравнению с соответствующим периодом прошлого года (17,2 тыс. руб.). Средняя заработная плата аптечных работников составила за 2005 г. 3369 руб. в месяц, или выросла на 9,5% по сравнению с 2004 г. (3070 руб.).

Объём лекарственной помощи на ДЛО в сравнении с первым полугодием прошлого года увеличился в 3 раза. На сегодняшний день (ноябрь 2005 года) в аптечные учреждения отгружено ЛС на 129,5 млн. руб., и для сравнения в 2004 году было отпущено ЛС по льготным рецептам согласно ФЗ «*О ветеранах*» и ФЗ «*О инвалидах*» 41,9 млн. руб. Средняя стоимость одного рецепта составила 397,41 руб., а средняя стоимость отпущенных ЛС одному больному – 1027,18 руб., средняя стоимость одной упаковки – 216,30 руб.

Была проанализирована частота обращения больных за льготными рецептами в течение 1 месяца. Установлено, что 1 раз к врачу обращается 63% больных, 2 раза – 32% и 3 раза – 5%. Неравномерно было среднемесячное распределение рецептов по стоимости, которое отражено на диаграмме (рис. 1).

Анализ данных диаграммы свидетельствует, что стоимость льготных рецептов колеблется от 100 рублей до 57000 рублей. В долевого отношении большая часть рецептов приходится на ЛС стоимостью от 300 до 2000 руб.

Анализ рецептов по группам населения показал, что большая часть рецептов была отпущена инвалидам по общему заболеванию – 48,4%, вторую по численности группу составили инвалиды войны – 17,5% и третьи – участники ВОВ – 16,7%.

Процентная величина необеспеченных рецептов в расчёте от общего числа рецептов, поступивших в аптечные организации Воронежской области, составила 2,8%. Доля выписанных рецептов на ЛС отечественного производства составила 15%, а на импортные – 85%.

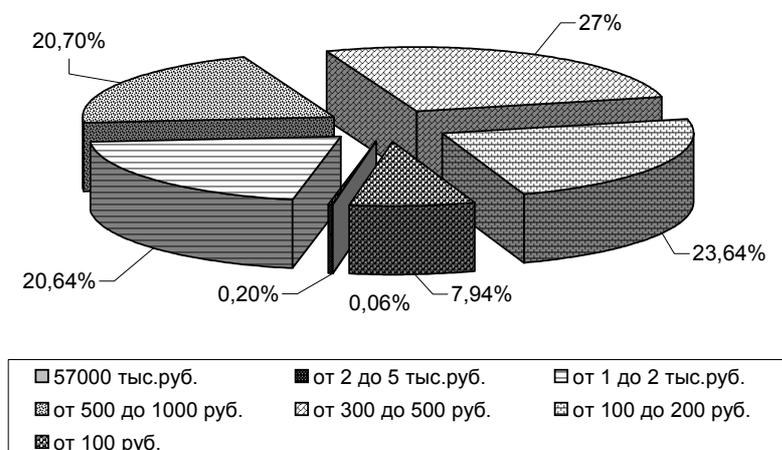


Рисунок 1 – Среднемесячное распределение рецептов по льготному обеспечению в стоимостном выражении, %

В рамках международных непатентованных названий лекарственных средств стойкая дефектура наблюдается в отношении следующих препаратов: ибупрофен (3%), аллопуринол (2%), хондроитина сульфата мазь (21%), фенобарбитал (8,7%), церебролизин (44,2%), актовегин для инъекций (22%), изосорбида динитрат (кардикет) – 25%. Неполное удовлетворение заявок по отдельным наименованиям отрицательно сказывается на полноте и качестве оказания лекарственной помощи льготной категории граждан. Кроме того, как показали наши исследования, лекарственная помощь по ДЛО распределяется неравномерно, что свидетельствует об отсутствии персонализированного учёта потребления ЛС в ДЛО.

Для снижения негативного момента ДЛО аптечным работникам необходимо ежедневно доводить информацию об остатках ЛС до врачей. С учётом программного обеспечения должна быть предусмотрена возможность сортировки, просмотра списков ЛС по программе «Льгота-2005», в которой предусмотрено наименование ЛС в разных вариантах (по МНН и по торговым наименованиям). Проводить постоянную консультацию врачей по замене отсутствующих препаратов на аналогичные по действию ЛС, а также ввести персонализированный учёт потребления ЛС в ДЛО.

#### Библиографический список

1. Кононова, С.В. Состояние и пути совершенствования дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан РФ / С.В. Кононова, Н.Н. Соколова, А.А. Медведев // Материалы 2 Всерос. съезд фармац. работников (5-7 июля 2005 г.). – Сочи, 2005. – С. 187-190.

УДК 613.21:616-056.5

И.Н. Андреева, Е.Э. Чизмичян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Изучение потребительских предпочтений способов коррекции массы тела

В настоящее время проблема избыточного веса стоит очень остро во всём мире. *Всемирная ассоциация здравоохранения (ВОЗ)* назвала ожирение эпидемией XXI века. Ожирением страдают 7% населения земного шара. В большинстве стран Западной Европы от 9 до 20% взрослого населения страдают от ожирения, и ещё более четверти имеют избыточную массу тела; в США – 25 и 50% соответственно. В России в среднем 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25% – избыточную массу тела [1].

Ожирение является болезнью и в настоящее время не рассматривается как психологическая проблема, характеризующаяся низкой дисциплинированностью или слабой силой воли. Лишь недавние исследования позволили частично объяснить биохимические и генетические факторы, вовлечённые в этиологию ожирения [2,3].

Для решения поставленной задачи был использован социологический опрос населения. Исследования проводились на уровне региона *Кавказских Минеральных Вод*. Целью анкетирования явилось изучение отношения опрошенных лиц к проблеме лишнего веса и способам её решения. В анкетировании принимали участие 150

человек (женщин) в возрасте от 15 до 60 лет. Среди участников анкетирования преобладали возрастные группы 21-31 год (35%) и 31-40 лет (30%). Как показали результаты проведённого социологического исследования, большинство населения анализируемого региона заботятся о коррекции своей массы тела. При этом своё стремление поддерживать хорошую физическую форму участники анкетирования аргументировали следующим образом: заботятся о своём здоровье 17,5% респондентов; 45% объяснили это желанием хорошо выглядеть; 17,5% опрошенных заявили, что поддерживают хорошую физическую форму, 5% анкетированных объяснили своё стремление заботой о здоровье и желанием нравиться самим себе; 5% лиц указали, что для них важно нравиться и себе, и окружающим людям. По 2,5% опрошенных ответили, что хотят похудеть или прийти в форму после рождения ребёнка. И также по 2,5% анкетированных указали, что вообще не следят за своей физической формой и им не хватает на это времени. На вопрос о мерах, принимаемых для поддержания хорошей физической формы, ответы распределились следующим образом: посещают фитнес-центр 20% опрошенных; соблюдают диету 12,5% опрошенных; принимают средство для контроля за весом 17,5% лиц. На вопрос «*Пользуетесь ли вы средством для снижения веса?*» положительно ответили 37,5% опрошенных и 62,5% опрошенных не принимают подобных средств. Из всех анкетированных, не принимающих средства для похудения хотели бы попробовать 36% опрошенных и 64% не имеют желаний пробовать подобные средства. Своё нежелание они аргументировали следующим образом: 50% не верят в эффективность данных средств; 6,25% опасаются нежелательных побочных эффектов, 25% не верят в их эффективность и одновременно опасаются отрицательных побочных эффектов; 6,25% опрошенных не доверяют качеству подобных средств. 12,5% участников опроса не желают использовать средства для снижения веса, так как не видят в этом необходимости.

В процессе анкетирования было выявлено, что о средстве для похудения 46,67% опрошенных узнали по совету друзей или родственников; рекомендации провизора – 33,33%; рекомендации врача – 6,67%; рекомендации тренера – 6,67% и из рекламы в СМИ – 6,66%.

Изучение длительности принятия средства для снижения веса показало, что 53,33% опрошенных принимали данное средство несколько месяцев; 33,33% опрошенных принимают средство для снижения веса более месяца; и более полугода принимают 13,34% опрошенных.

Результатами применения средств для похудения довольны 40% опрошенных, очень довольны 26,67% и 33,33% не устает результат принятия данной группы средств. На вопрос: «*Планируете ли вы в дальнейшем принимать данные препараты?*» 80% ответили утвердительно; 13,33% не планируют продолжать приём указанных средств; 6,67% опрошенных затруднились с ответом.

В результате опроса было выявлено, что большинство опрошенных отдают своё предпочтение БАДам (35%); на втором месте – лекарственным препаратам (15%). Импортным средствам для снижения веса больше доверяют 35% анкетированных; отечественным – 2,5%. Для 17,5% опрошенных производитель не имеет значения. Как показали результаты проведённого исследования, наиболее высоким спросом у населения пользуются «Хитозан диет» и чай «Похудей», «Боди стиль», «90\*60\*90», «Ананас+», «МКЦ», «Фэт-Х», «Зимняя Вишня», «Гарциния форте», «Похудин», «Совершенство» и «Плоский живот».

В вопросе удобства лекарственной формы 17,5% опрошенных отдали своё предпочтение таблеткам, 15% указали, что для них более удобны капсулы; 2,5% анкетированных выбрали чай и 65% ответили, что лекарственная форма препарата не имеет значения.

При ответе на вопрос: «*Какими критериями вы руководствуетесь при выборе средств для похудения?*» первое место в рейтинге занял критерий «эффективность»; его указали 50% опрошенных; 20% ответили, что для них наиболее важно качество препарата; 10% указали цену как определяющий фактор при покупке подобного средства; 8% респондентов придают значение фирме-производителю; 5% руководствуются рекламой в СМИ и 3% опрошенных руководствуются внешним видом упаковки при выборе средства для похудения.

Таким образом, наряду с посещением фитнес-клубов, значительная часть населения изучаемого региона для коррекции массы тела отдаёт предпочтение приёму лекарственных средств и БАД к пище, при этом последние наиболее востребованы.

#### **Библиографический список**

1. Горьков, В.А. Новые лекарственные средства для лечения ожирения / В.А. Горьков // Фарматека. – 2001.- № 5.- С. 28-31.
2. Климова, А.К. Ожирение: формируем ассортимент и консультируем посетителей аптеки / А.К. Климова // Новая аптека. Директор аптеки. - 2004.- № 1. - С. 44-47.
3. Полонский, В.М. Современные медикаментозные методы лечения ожирения / В.М. Полонский // Фарматека. – 2002. - № 6.- С. 18-25.

**Е.Н. Антонова**

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

**Новые подходы спроса фармацевтического рынка  
в кадрах высокой квалификации**

Фармацевтический рынок на современном этапе требует специалистов высокой квалификации. На первый план выходят вопросы знаний фармацевтического маркетинга, менеджмента, фармакологии, вопросов в области финансов, бухгалтерского, управленческого, налогового учёта. Кроме того, необходимы определённые моральные и психологические требования к специалистам, особенно к тем, которые работают за «первым столом». Задача руководителя состоит в том, чтобы сделать это звено сильным. Это относится как к экономическим факторам, так и к психологическим. Этим вопросам в 80-90 годах XX века уделялось значительное внимание. Создавались группы резерва для различных должностей, методические рекомендации по формированию и подготовке на руководящие должности. Далее этот вопрос в течение определённого времени оставался открытым, но, что радует, на современном этапе это ставится во главу угла.

Руководители аптечных предприятий даже в регионах, где нет недостатка в фармацевтических кадрах, испытывают потребность в высококвалифицированных специалистах, знающих особенности фармацевтического рынка России, технологию продаж, проявляющих инициативу, коммуникабельных, умеющих работать в коллективе, правильно ориентирующихся на конечный результат. Нами проведён системный анализ и оценка специалистов Воронежской области, работающих за первым столом, а также интервьюирования как этих специалистов, так и покупателей. На основании обработки полученного материала выделены следующие варианты подходов специалистов к работе первого стола.

Первый вариант подхода специалистов к своей работе можно охарактеризовать следующими критериями:

- нежелание работать с покупателями;
- нежелание повышать уровень своих знаний для работы за первым столом;
- как правило, у таких сотрудников нет профессиональных проблем, вернее они даже не понимают, что профессионально некомпетентны по ряду вопросов;
- на рабочем месте создают видимость работы, показывают, что они заняты (перекладывают товар, звонят по телефону врачам и т.д.);
- с посетителями ведут себя некорректно, часто агрессивны как из-за собственных проблем, так и из-за отсутствия знаний, чтобы ответить на вопросы посетителя.

Второй вариант подхода можно охарактеризовать следующими показателями:

- самоуверенный фармработник, который точно знает, что нужно больному без каких-либо объективных объяснений;
- острое желание работать, причём самооценка очень высокая (лучше не бывает сотрудников), совершенно не воспринимают критику, не говоря уже о самокритике;
- советуют, какое лекарство купить, а чаще еще советуют купить лекарство в другой аптеке, где и подделок меньше, и поставщики надёжнее, и цены ниже.

Третий вариант подхода специалистов к своей работе характеризуется следующими показателями:

- самоуверенны, определённо знают, что нужно продать, знают как это сделать, но не дают советы, не рекомендуют, что лучше приобрести при том или ином заболевании;
- отпускают только то, что попросили, или выписано в рецепте. На вопрос такого характера: «*А что бы Вы мне посоветовали при данном заболевании?*» отвечают так: 1) «*Вдруг Вам не понравится?*»; 2) «*Сама я не испытала на себе действие лекарства (я же не могу все перепробовать), как я могу Вам посоветовать?*»; 3) «*У каждого свой вкус*»; 4) «*Вы не владеете знаниями фармакологии, зачем я буду объяснять Вам, Вы все равно ничего не поймете*». И не убедить этого провизора в том, что есть аннотации на ЛС, что можно при желании связаться с врачом и поделиться мыслями о динамике действия тех или иных лекарственных препаратов, что нужно совершенствовать свои знания.

Для четвёртого варианта подхода характерны следующие качества специалистов:

- обладают довольно глубокими знаниями, особенно в области фармакологии;
- имеют определённые стереотипы о процессе торговли, легко и с удовольствием обучаются по тем вопросам, где, по их мнению (кстати, нужно сказать, что оно весьма самокритично) есть пробелы в знаниях;
- инициативны, доброжелательны, приветливы, старательны;
- стараются, чтобы покупатель сделал покупку у них в аптеке.

Чаще всего, видя, что покупатель сомневается, фармацевтический работник спрашивает: «Извините, чем Вам я могу помочь?». Здесь главное, чтобы это предложение было бы ненавязчивым.

Фармацевтический работник также спрашивает: «Как давно Вы болеете? Какие сопутствующие заболевания у Вас?». И только после этого советует лекарственный препарат. Однако нельзя допускать крайностей в предложении товара. Например: «У нас сегодня акция продажи средств против гриппа, и если Вы купите 2 упаковки парацетамола растворимого, третью получите бесплатно». Это часто настраивает посетителей отрицательно. Посетитель задаёт вопрос себе: «Почему акция сегодня, и почему мне предлагают парацетамол, да ещё так много? Может срок годности у него истекает?». Ещё хотелось бы добавить следующее. Зачастую фармработник не предлагает товар, если это не лекарственное средство. И много такого товара оседает и реализуется из парфюмерного магазина (ватные шарики, крем, маски и т.д.)

Возможно, нужна консультация по постановке технологии продаж в целом и по обращению с покупателями. Это можно провести на уровне аптек района города. Вопросами ассортиментной политики должна заниматься сама аптека, исходя из контингента обслуживаемого населения и прикрепленных лечебно-профилактических учреждений.

В заключении хотелось бы отметить, что руководство аптеки должно решать вопрос о том, кто будет работать за первым столом, стоит ли его обучать, или все-таки лучше заменить его другим, более подходящим специалистом.

#### Библиографический список

1. Методические рекомендации по формированию и подготовке резерва на руководящие должности в аптечной службе, проведению конкурсов и выборов руководителей / Е.Н. Антонова, Л.Г. Болотова, Б.П. Бучнев, С.А. Парфейников // Пятигорск, 1990. – 103 с.
2. Состояние востребованности регионального фармацевтического рынка в высококвалифицированных специалистах / С.А. Парфейников, Е.М. Сотникова, И.Н. Андреева, Е.В. Челомбитко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник науч. трудов. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 561-562.
3. Чекменева, Т.И. Как сделать вашу аптеку лучшей / Т.И. Чекменева // Новая аптека. – 2004. – № 2. – С. 32-35.

УДК 658.7.614.27:615.23

**Е.Н. Антонова, Т.А. Нестерова**

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

### Маркетинговые исследования рынка лекарственных препаратов, используемых для лечения туберкулёза

Высокая заболеваемость туберкулёзом является настораживающим явлением в настоящее время. Данные медицинской статистики показывают, что страдают этим заболеванием как взрослое население, так подростки и дети. По Российской Федерации в 2004 году было 100,2 случая заболеваемости туберкулёзом на 100 000 населения, в Воронежской области этот показатель был несколько ниже, но тем не менее оставаться без внимания он не может. Следует отметить, что по нозологическим формам туберкулёза преобладает заболеваемость органов дыхания. Поэтому актуальным явилось изучение фармацевтического рынка препаратов для лечения туберкулёза на территории Воронежской области. В процессе исследования были решены следующие задачи:

- проведение маркетингового анализа рынка лекарственных средств, используемых для лечения туберкулёза;
- анализ фактического назначения и ассортимента лекарственных препаратов в Воронеже и Воронежской области.

Приказом МЗ РФ № 33 от 02.02.98 был утверждён *Стандарт лечения больных туберкулезом*, включающий схемы лечения туберкулёза, рекомендованные *Центральным институтом туберкулёза РАМН* в 1997 г.

Подобные схемы лечения применяются в противотуберкулёзных диспансерах Воронежа и Воронежской области. Но недостаток финансирования приводит к тому, что выдержать длительность и качество приёма препаратов не всегда удаётся. Как правило, фактическое финансирование колеблется на уровне 30-35% от необходимых средств для реализации схем лечения. Дальше наши исследования были направлены на изучение проблемы лекарственного обеспечения самой широкой группы заболевания – на туберкулёз органов дыхания.

Как показали маркетинговые исследования, в последнее время в г. Воронеже и Воронежской области предлагаются следующие лекарственные средства для лечения туберкулёза: изониазид, фтивазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин, протионамид, офлоксацин, амикацин, канамицина сульфат, стрептомицин.

Среди анализируемого ассортимента 20 торговых названий препаратов представлено синонимами рифампицина, которые предлагают 11 стран. Далее по числу синонимов идут: пипразинамид – 13; этамбутол – 12; изониазид – 9.

К числу новых лекарственных средств относятся: ломефлоксацин, капреомицин, рифабутин. Это говорит о том, что фармацевтический рынок России расширился не за счёт принципиально новых лекарственных средств, позволяющих применять новые методики, а за счёт дженериков.

Ассортимент противотуберкулёзных лекарственных средств включает в основном таблетированные ~ 88% и инъекционные лекарственные формы ~ 12%, которые, как правило, применяют в условиях стационара. Но ряд больных покупают их в аптеке, т.к. не всегда обеспечиваются ими бесплатно.

Кроме того, нами был изучен розничный рынок препаратов, используемых для лечения туберкулёза органов дыхания. Изучение проводили на базе 8 аптек г. Воронежа. Полнота ассортимента в исследуемых аптеках составляет от 0,27 до 0,48.

Глубина ассортимента варьирует от 0,19 до 0,49. Причём этот показатель весьма варьировал в аптеках, обслуживающих противотуберкулёзные лечебные учреждения.

Изучение спроса на лекарственные средства противотуберкулёзной группы показал, что наиболее устойчивым спросом пользуются изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол. Далее следуют канамицин сульфат, метазид, фтивазид.

Ассортимент товаров, используемых для лечения туберкулёза органов дыхания, на региональном рынке представлен не более чем 32%. Связано это в основном с уменьшением величины оборотных средств государственной аптечной базы, ассигнований ЛПУ на приобретение лекарственных средств в условиях обязательного медицинского страхования, изменения (в сторону уменьшения) платёжеспособного спроса отдельных групп населения.

Таким образом, на основании вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Наблюдается рост больных туберкулёзом органов дыхания.
2. Выявление этих больных зачастую производится при профилактических осмотрах (флюорография), и какое время они были источником заболевания для здорового населения остаётся неизвестным. Открытым остаётся этот вопрос с неработающим населением и пенсионерами.
3. Изучение номенклатуры противотуберкулёзных лекарственных средств показало, что на фармацевтическом рынке исследуемого объекта имеется только около 32% от числа наименований, разрешённых в РФ для лечения туберкулёза органов дыхания.
4. Социологические исследования позволили установить, что рост заболеваемости туберкулёзом произошёл во всех возрастных группах, но наибольшая заболеваемость зарегистрирована в возрасте 27-48 лет.
5. Установлено, что >50% больных туберкулёзом органов дыхания имеют среднедушевые доходы ниже прожиточного минимума. Это отрицательно сказывается на социальном образе жизни больного, на невозможности купить себе дополнительное питание, витамины, иммуномодуляторы, т.е. проблема требует к себе пристального внимания.

#### Библиографический список

1. Антибактериальная трагедия: практическое руководство / Под. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Полимаг, 2000. – 190 с.
2. Туберкулез: актуальные проблемы медицинской и лекарственной помощи / Р.С. Скулкова, Т.В. Шашкова, Л.К. Пибал, Н.Ю. Афанасьев // Фармация. – 1998. – № 6. – С. 7-10.
3. Алексеев, В.А. ВОЗ: стратегия борьбы с туберкулезом в России / В.А. Алексеев, Ф.Е. Вартамян, И.С. Шурадина // Здоровоохранение. – 2001. – № 4. – 10-15.
4. Мороз, Т.Л. Нормативная база системы лекарственного обеспечения в условиях стационара / Т.Л. Мороз, Л.В. Мошкова // Новая аптека. – 2001. – № 3. – С. 12-15.

УДК 615.03.008.05 (470.324)

**Т.Г. Афанасьева**

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

### Маркетинговое исследование потребительского поведения на рынке биологически активных добавок к пище растительного происхождения

Биологически активные добавки (БАД) во всем мире являются частью здорового образа жизни, наряду с лекарственными средствами применяются для лечения различных заболеваний, а также для улучшения общего состояния организма. Использование БАД даёт возможность целенаправленно воздействовать и скорректировать различные звенья метаболических процессов.

В настоящее время в России наблюдается тенденция к росту объёмов продаж БАД, что обусловлено расширением и углублением их ассортимента, рекламными кампаниями, а также развивающейся практикой врачебного назначения. По данным литературы, сейчас в аптечных учреждениях России продаётся около 4 тыс. торговых наименований БАД, что на 60% превышает значение аналогичного показателя за 2004 г. [1].

Целью маркетингового исследования явилось изучение рынка потребителей БАД растительного происхождения на примере города Воронежа за 2005 г.

Анализ потребителей осуществлен по данным социологического метода анкетирования. Опрашивались посетители аптек различных форм собственности: государственных (9), муниципальных (2), аптеки частной формы собственности (5). В опросе приняли участие 450 респондентов.

Установлено, что наибольший сегмент потребителей – это женщины (71%), среди которых 44% составляют лица трудоспособного возраста от 30 до 50 лет. В опросе принимали участие пенсионеры (28%), а также студенты и учащиеся (18%).

В нашем исследовании установлено, что треть покупателей имеют среднемесячный доход в размере 2000-5000 рублей и лишь 9% – доход от 5000 и выше.

Большая часть потребителей (32%) отметили, что в качестве фактора, оказывающего влияние на покупку БАД, является реклама средств массовой информации; а также рекомендации врачей (27%) и аптечных работников (26%), рекомендации друзей и знакомых (11%). Важнейшими причинами приобретения БАД являются профилактика заболеваний (25%) и ведение здорового образа жизни (21%).

Решение о покупке зависит от грамотной консультации аптечных работников и рекомендаций лечащих врачей. Эти факты обязывают провизоров, фармацевтов и врачей постоянно совершенствовать свои знания для оказания эффективной валеофармацевтической помощи.

Основными мотивами приобретения БАД у респондентов явились: профилактика заболеваний (32,2%), стремление к здоровому образу жизни (25,7%), улучшение состояния кожи, волос, ногтей (13,1%), продление активного образа жизни (7,6%).

В результате проведённого исследования основными источниками информации о БАДах потребители выделили: назначение врача (25,1%), рекомендации аптечных работников (18,2%), источники средств массовой информации (8%), советы знакомых, родственников (7,8%).

В аптеках необходимо более чётко идентифицировать лекарства и БАД и разграничивать их как при использовании приёмов мерчандайзинга и интерьерной рекламы, так и при консультации пациентов. Здесь чрезвычайно высока роль провизора (фармацевта) при информировании потребителей, которые должны получать объективную и достоверную информацию о препаратах, обеспечивающую сознательный выбор средства поддержания здоровья или препарата для самолечения [2].

По итогам анкетирования большинство респондентов покупают БАД отечественного производства (64,5%). Преобладающая доля потребителей предпочитает использовать в профилактике и лечебном процессе БАДы, содержащие отечественное лекарственное растительное сырьё. Причем наиболее популярными среди них являются: жень-шень, эхинацея, гинкго билоба, боярышник, черника, зверобой, солодка, бессмертник, ромашка, тысячелистник и др.

Ассортимент БАД, представленный в аптеках различных форм собственности, устраивает покупателей: государственных (5,3%), муниципальных (7,1%) и частных аптек (42,7%). Не всегда респонденты могут приобрести необходимые БАДы (27,4%). Покупать же БАДы лучше в аптеках (62%) или специализированных магазинах (11%) во избежание приобретения недоброкачественной продукции. Чаще всего покупатели приобретают БАД один раз в месяц (36%).

В настоящее время аптеки организуют в своих торговых залах зоны свободного доступа с открытыми стеллажами и витринами для удобства покупателей. Практически сразу же подобное переустройство аптеки ведёт за собой значительное расширение ассортимента БАД. Наиболее ярко на Воронежском рынке эти тенденции прослеживаются в аптеках негосударственной формы собственности, которые работают в режиме супермаркетов. Очевидно, что в ближайшие годы рост спроса на БАДы будет возрастать.

Проведённое исследование по изучению потребительского поведения на рынке БАД растительного происхождения помогает фармацевтическим работникам аптек города Воронежа определить стратегию продвижения БАД и позиционировать их как средства для поддержания здорового образа жизни и профилактики заболеваний.

#### **Библиографический список:**

1. Сосновский, Е.В. Маркетинговые подходы к сегментации рынка биологически активных добавок к пище / Е.В. Сосновский // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармац. продукции: Сб. науч. тр.* – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 590-591.
2. Исаев, В.А. Биологически активные добавки в аптечном ассортименте / В.А. Исаев // *Экон. вестн. фармации.* – 2003. - № 6. – С. 35-38.

УДК 615.457.4:615.12

Т.А. Ахметова, С.Н. Егорова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

**Современное состояние отечественного рынка глазных мазей**

При лечении глазных болезней в настоящее время используют разнообразные лекарственные формы: глазные примочки, капли, спреи, глазные мягкие лекарственные средства, глазные вставки, а также офтальмологические инъекции, мази для век и жидкости для обработки контактных линз.

Глазные мази представляют собой лекарственные формы мягкой консистенции, способные образовывать при нанесении на конъюнктиву глаза ровную сплошную плёнку [1] и широко используются в офтальмологической практике.

Целью нашей работы является изучение ассортимента глазных мазей, представленных на фармацевтическом рынке России.

Исследование проводили методом ретроспективного анализа справочной медицинской литературы и баз данных по зарегистрированным в Российской Федерации лекарственным препаратам.

По данным *Регистра лекарственных средств России (12-е изд., 2005 г.)* зарегистрировано 9 глазных мягких лекарственных средств, из них 7 глазных мазей и 2 глазных геля. По данным [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru) [2] на 10 октября 2005 г. в России зарегистрировано 14 мягких глазных лекарственных средств, из них 10 глазных мазей и 4 глазных геля. В *Государственном Реестре лекарственных средств (2004)* приведены данные о 17 глазных мазях и 5 глазных гелях [3]. По данным официального сайта *Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (www.goszdraznadzor.ru)* [4], на 1 октября 2005 г. зарегистрировано 33 торговых наименования глазных мазей, международных непатентованных наименований (МНН) – 18. Таким образом, всего зарегистрировано 35 торговых наименований глазных мазей (из них 21 – отечественного производства), 20 МНН глазных мазей и 5 глазных гелей зарубежного производства (табл. 1 и 2).

**Таблица 1 – Ассортимент глазных мазей**

Препарат	Производитель	Активное вещество
Бетамецила мазь глазная 2%	Биол, Россия	Бетамецил (метилтетрагидропиримидиндион)
Бонавир мазь глазная 0,05%	ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия	Бромнафтохинон
Бонафтон мазь глазная 0,05%	1. Муромский приборостроительный завод 2. Центр по химии лек. средств	Бромнафтохинон
Виролекс мазь глазная 3%	KRKA, Словения	Ацикловир
Гидрокортизон мазь глазная 0,5%	Jelfa S.A., Польша	Гидрокортизона ацетат
Гидрокортизон-ПОС N мазь глазная 1, 2,5%	Ursapharm Arzneimitte, Германия	Гидрокортизона ацетат
Декса-гентамицин мазь глазная	Ursapharm Arzneimitte, Германия	Дексаметазон Гентамицина сульфат
Зовиракс мазь глазная 3%	GlaxoSmithCline, Великобритания	Ацикловир
Колбиоцин мазь глазная	Zambon Group, Италия	Тетрациклин Хлорамфеникол Колистиметат натрия
Кортинефф мазь глазная 0,1%	Jelfa S.A., Польша	Флудрокортизона ацетат
Левомецетин-Акри линимент глазной 1%	ОАО «Акрихин ХФК»	Левомецетин
Максидекс мазь глазная 0,1%	Alcon, Швейцария	Дексаметазон
Макситрол мазь глазная	Alcon, Швейцария	Дексаметазон Полимиксина В сульфат Неомицина сульфат
Офлоксацин мазь глазная 0,3%	ОАО «Синтез», Россия	Офлоксацин
Пренацид мазь глазная 0,25%	Zambon Group, Италия	Дезонид 21 натрия фосфат
Синтомицин мазь глазная 1%	ООО «Росбио», Россия	Синтомицин
Теброфеновая мазь глазная 0,5%	Центр по химии лек. средств ГУП (ЦХЛС- ВНИХФИ)	Теброфен

Препарат	Производитель	Активное вещество
Тетрациклин мазь глазная 1%	1. ОАО «Татхимфармпрепараты» 2. ЗАО «Брынцалов-А» 3. ЗАО «Центрально-Европейская Фармацевтическая Компания»	Тетрациклин
Тобрадекс мазь глазная	Alcon, Швейцария	Тобрамицин Дексаметазон
Тобрекс мазь глазная 0,3%	Alcon, Швейцария	Тобрамицин
Флоксал мазь глазная 0,3%	Др. Герхард Манн, Германия	Офлоксацин
Флоренал мазь глазная 0,5%	Центр по химии лек. средств ГУП (ЦХЛС- ВНИХФИ)	Флуоренонилглиоксала бисульфит
Циплокс мазь глазная 0,3%	Cipla Limited, Индия	Ципрофлоксацина гидрохлорид
Эритромицин мазь глазная 1%	1. ОАО «Татхимфармпрепараты» 2. ОАО «Акрихин ХФК» 3. ОАО «Биосинтез» (Пенза) 4. ОАО «Биохимик» (Саранск) 5. ЗАО «Брынцалов-А» 6. ООО «Вестфарм» 7. ЗАО «Химоптторг торговый дом» 8. ЗАО «Центрально-Европейская Фармацевтическая Компания»	Эритромицин
Эритромицин-АКОС мазь глазная 1%	ОАО «Синтез», Россия	Эритромицин

Таблица 2 – Ассортимент глазных гелей

Препарат	Производитель	Активные вещества
Актовегин гель глазной	Nycomed, Австрия	Депротенизированный диализат из крови молочных телят
Видисик гель глазной 0,2%	Bausch&Lomb, США	Полиакриловая кислота
Корнерегель гель глазной 5%	Bausch&Lomb, США	Декспантенол
Офтагель гель глазной 0,25%	Santen OY, Финляндия	Карбомер
Солкосерил гель глазной	Solco Basel, Швейцария	Депротенизированный диализат из крови молочных телят

По составу действующих веществ глазные мягкие лекарственные средства можно разделить на следующие группы:

**1. Антимикробные глазные мази** – предназначены для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глаза и его придатков, для профилактики и лечения инфекционных осложнений при травмах глаза и операциях на глазном яблоке [5]:

- |             |                    |               |
|-------------|--------------------|---------------|
| ➤ Бонавир   | ➤ Левомецетин-Акри | ➤ Тобрекс     |
| ➤ Бонафтон  | ➤ Офлоксацин       | ➤ Флоксал     |
| ➤ Виролекс  | ➤ Синтомицин       | ➤ Флореналь   |
| ➤ Зовиракс  | ➤ Теброфен         | ➤ Циплокс     |
| ➤ Колбиоцин | ➤ Тетрациклин      | ➤ Эритромицин |

**2. Глюкокортикоиды** – применяются при лечении аллергических и воспалительных заболеваний глаз, для профилактики и лечения воспалительных явлений после травм и операций, для восстановления прозрачности роговицы после перенесённых кератитов, ожогов, для уменьшения реакции отторжения тканей после кератопластики [5]:

- |                 |             |
|-----------------|-------------|
| ➤ Гидрокортизон | ➤ Максидекс |
| ➤ Кортинефф     | ➤ Пренацид  |

**3. Комбинированные:**

- |                  |             |             |
|------------------|-------------|-------------|
| ➤ Декагентамицин | ➤ Макситрол | ➤ Тобрадекс |
|------------------|-------------|-------------|

**4. Регенеранты и репаратанты** – применяются для стимуляции регенераторных процессов при заболеваниях роговой оболочки глаза с нарушением целостности поверхности, травмах и ожогах глаза [5]:

- Актовегин
- Солкосерил
- Бетамецил
- Корнерегель

**5. Регидратанты** – применяются в качестве заместительной терапии при синдроме «сухого глаза», в послеоперационном периоде после фоторефракционных операций [5]:

- Видисик
- Офтагель

Лидерами на рынке глазных мягких лекарственных средств являются западные фармацевтические компании: *Alcon*, Швейцария (4 глазных мази), *Jelfa S.A.*, Польша, *Ursapharm Arzneimittel*, Германия, *Zambon Group*, Италия (по 2 глазные мази), *Bausch&Lomb*, США (2 глазных геля), российские фармацевтические компании: *ОАО «Татхимфармпрепараты»* (3 глазных мази), *Центр по химии лекарственных средств* (3 глазных мази), *ОАО «Акрихин ХФК»*, *ОАО «Синтез»*, *ЗАО «Брынцалов-А»*, *ЗАО «Центрально-Европейская Фармацевтическая Компания»* (по 2 глазных мази).

На российском фармацевтическом рынке глазных мягких лекарственных средств представлены препараты следующих групп: антимикробные, стероидные противовоспалительные, заменители слезной жидкости и стимуляторы репарации. В связи с недостаточно широким ассортиментом глазных мазей и полным отсутствием глазных гелей отечественного производства требуется проведение исследований по их разработке.

#### Библиографический список

1. *Промышленная технология лекарств: Учебник для студентов высших учебных заведений. - В 2-х т. / Под ред. В.И. Чуешова. - Харьков: НФАУ, 2002. - Т. 2. – 716 с.*
2. *Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>, свободный.*
3. *Государственный реестр лекарственных средств: В 2-х т. - М.: Медицина, 2004. - Т. 1. - 1406 с.*
4. *Веб-сайт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [Электронный ресурс]. Режим доступа - <http://www.regmed.ru>, свободный.*
5. *Егоров, Е.А. Рациональная терапия в офтальмологии / Е.А. Егоров. - М.: Литтерра, 2004. - 954 с.*

УДК 615.45.616-002.5:658.6

**Н.М. Бат**

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар

### Специфика формирования на региональном уровне структуры лекарственного обеспечения инфекционных больных

В системе лекарственного обеспечения важное место отводится обеспечению социальных гарантий, соблюдению социальной справедливости. Параметры социального развития должны быть сопряжены с реальными условиями, экономическими возможностями, интересами настоящего и будущего. С каждым годом увеличивается общая заболеваемость населения, в том числе инфекционными болезнями.

Качество оказания лекарственной помощи инфекционным больным в основном зависит от эффективности деятельности фармацевтических организаций и от рациональности их взаимодействия с учреждениями здравоохранения.

Для эффективного осуществления социально значимых функций по бесперебойному лекарственному обеспечению инфекционных больных, необходимо иметь систему, которая позволяла бы проводить взвешенную, экономически обоснованную, государственную политику, направленную на повышение доступности и качества оказываемой лекарственной помощи, на более полное удовлетворение потребностей в противоинфекционных лекарственных средствах, вакцинах и сыворотках.

В результате проведенных исследований с использованием основных теоретических положений современного менеджмента разработан необходимый пакет нормативно-правовых документов, положенных в основу формирования оптимальной организационно-функциональной структуры подразделений фармацевтической службы, участвующих в оказании лекарственной помощи инфекционным больным в Республике Адыгея.

С целью выявления факторов, влияющих на качество лекарственной помощи, проводили исследования на основе системного и программно-целевого подхода, основных теоретических положений социального управления, концепции социально-этического маркетинга, рационального фармацевтического лекарственного менеджмента.

Для повышения качества лекарственной помощи инфекционным больным проводили исследования, используя методологию социальной и экономической эффективности.

Потребности больных в качестве лекарственной помощи практически безграничны, а ресурсы здравоохранения для удовлетворения потребностей ограничены. Поэтому была поставлена задача: разработать такую сис-

тему, которая может удовлетворить основные потребности, исходя не из индивидуальных, а из общественных возможностей.

Для этого изучена организационная структура республиканской инфекционной службы в Республике Адыгея и действующая структура объектов республиканской сети фармацевтических организаций.

Изучение показало, что в процессе организации лекарственного обеспечения инфекционных больных подразделениями данной системы выполняются следующие функции по: закупке; доставке; приёмке; организации хранения и доведению лекарственных средств, вакцин и сывороток до потребителя, находящегося на амбулаторном или стационарном лечении.

В соответствии с указанными функциями одним из основных субъектов создаваемой системы является аптечный склад, выполняющий функции по закупке, доставке, приёмке и хранению противоинфекционных лекарственных средств, вакцин и сывороток. Доведением лекарственных средств до потребителей (в данном случае до больных *Майкопской городской инфекционной больницы* и инфекционных отделений лечебно-профилактических учреждений республики) должны заниматься аптеки.

Была установлена целесообразность создания на базе *Майкопской городской инфекционной больницы* специализированной аптеки в качестве структурного подразделения. Деятельность специализированной аптеки должна быть направлена на бесперебойное обеспечение больных противоинфекционными лекарственными средствами, вакцинами, сыворотками по полной номенклатуре, необходимой для обеспечения качественного лечебного процесса. Такая аптека должна стать своеобразным центром по оказанию высококачественной лекарственной помощи, полностью удовлетворяющим потребности больных в противоинфекционных лекарственных средствах, вакцинах и сыворотках, с учётом различных форм заболеваний.

При проведении исследований принято во внимание, что наиболее ценной и значимой частью ресурсов системы лекарственного обслуживания, обеспечивающей эффективность деятельности, являются специалисты фармацевтических организаций. Особо важным является повышение квалификации персонала, повышение имиджа своего предприятия, создание в коллективе системы установок, повышающих эффективность работы. Возможности наиболее эффективного выполнения высококачественной фармацевтической деятельности, которая должна передаваться всем, в том числе новым членам коллектива в качестве основных ценностей, определяющих восприятие, мышление и способ эффективных действий при оказании лекарственной помощи в условиях аптеки. Возможности наиболее эффективного выполнения высококачественной фармацевтической деятельности, которая должна передаваться всем, в том числе новым членам коллектива в качестве основных ценностей, определяющих восприятие, мышление и способ эффективных действий при оказании лекарственной помощи в условиях аптеки.

Результаты выполненных разработок положены в основу формирования структуры лекарственного обеспечения инфекционных больных на региональном уровне и представляют собой оптимальную организационно-функциональную структуру, ориентированную на инфекционного больного (рис. 1).

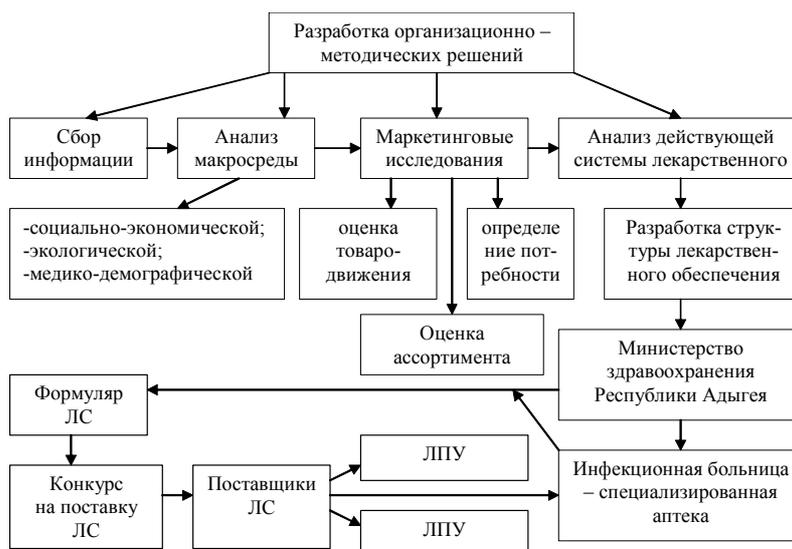


Рисунок 1 – Методы и средства формирования структуры лекарственного обеспечения инфекционных больных

Таким образом, разработаны теоретические основы и организационно-методологические подходы формирования структуры лекарственного обеспечения инфекционных больных на региональном уровне, системы управления качеством обеспечения инфекционных больных в новых социальных условиях. С помощью построенной нами структуры имеется возможность реально внедрить комплекс органически взаимосвязанных мероприятий в рамках законодательно закреплённых и последовательно осуществляемых организационных процедур, а также обеспечить рациональное использование не только противоинфекционных лекарственных препаратов, вакцин, сывороток, но и финансовых ресурсов.

УДК 614.27:658

**А.В. Батуров, Л.В. Мошкова**

Пятигорский филиал Северо-Кавказского государственного технического университета, г. Пятигорск  
Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

### **Исследование структуры законодательных актов в области лекарственного обеспечения населения (на примере региональных законов о лекарственном обеспечении)**

Законодательная и нормативно-методическая база по вопросам лекарственного обеспечения, являющаяся результатом реакции законодательной и исполнительной ветвей власти на политические и экономические процессы, протекающие в обществе, отражает этапы развития и реформирования системы здравоохранения. В 90-х годах центр тяжести политики в сфере лекарственного обеспечения был перенесён в регионы, что проявилось в виде множества региональных моделей, в 2004-2005 гг. проводится попытка выстроить модель единого социального стандарта, посредством контроля за финансовыми потоками средств ФОМС и средств федерального бюджета расходуемых на бесплатное и льготное лекарственное обеспечение определённых групп населения. Возникает необходимость проведения анализа законодательной и нормативной базы регулирования лекарственного обеспечения субъектов РФ до и после принятия № 122-ФЗ от 22.08.2004 «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов российской федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации»».

По состоянию на 01.09.2002 действовало региональных 32 закона, на 01.09.2004 – 32 закона, а на 01.09.2005 – 27 законов. Из них 20 региональных законов (63%) было принято до 1998 г. После реформирования законодательства в социальной сфере часть ранее принятых законов утратили силу (около 20%). Таким образом, в количественном отношении региональная законодательная база в области лекарственного обеспечения населения не претерпела значительных изменений.

Задачей исследования было содержание законодательных актов на основе качественных критериев: структуры, порядка, механизмов и условий организации лекарственного обеспечения населения.

Поведён контент-анализ текстов законов о лекарственном обеспечении 24 субъектов РФ до и после начала проведения реформ в здравоохранении. В результате контент-анализа отобрано 43 переменных, регламентирующих лекарственное обеспечение на территории определённого региона, которые отражают принципы лекарственного обеспечения на территории субъекта федерации, систему обеспечения доступности ЛС, регулирование оптовой и розничной реализации, а также производства ЛС, функции ТФОМС и СМО, порядок проведения тендеров по госзаказу на ЛС, финансирование лекарственного обеспечения граждан, государственное регулирование оборота ЛС, информацию о ЛС, ответственность должностных лиц за вред, нанесённый здоровью человека при применении ЛС.

Структура законодательных актов традиционна: статьи законодательных актов (переменные) произвольно распределены по главам (от 7 до 10 глав).

Структура закона и компетенции законодательной и исполнительной властей представляют собой нечисловую информацию, которую необходимо привести в форму, удобную для проведения анализа, для этого мы воспользовались приёмом множественной дихотомии. Результирующий показатель, поведение которого существенно зависит от количественных объясняющих переменных, является качественной переменной, определяющей одно из двух возможных состояний характеризуемого ею объекта. Вектор исходных статистических данных зависимости переменной будет содержать только дихотомические признаки (0 или 1). Кодовые значения при этом выбираются произвольно, однако для всех ответов они должны быть одинаковы. В методе множественной дихотомии для каждой из возможностей ответа определяется отдельная переменная.

Для подтверждения идентичности структуры законодательных актов применялись методы статистической проверки гипотез (t-тест, знаковый тест, знаковый ранговый тест). Нами выдвинута нулевая гипотеза о том, что

структура законодательных актов не совпадает (равно 0), а альтернативная гипотеза утверждает обратное (не равно 0).

По 75% переменных нулевая гипотеза была отвергнута, что подтверждает одинаковые методические подходы к законодательной деятельности по регулированию обращения ЛС на территории исследуемых регионов. Расхождения по структуре законодательных актов были по следующим статьям:

- оптовая реализация ЛС;
- розничная реализация ЛС;
- производство и изготовление ЛС на территории региона;
- конкуренция на региональном рынке ЛС;
- тарифное соглашение в системе лекарственного обеспечения граждан ЛС и ИМН, отпускаемыми населению бесплатно и на льготных условиях;
- региональная тарифная комиссия;
- региональная тендерная комиссия;
- финансирование расходов по созданию резервов ЛС и ИМН;
- информация о лекарственных средствах;
- порядок взаимодействия фармацевтических и медицинских специалистов;
- права и обязанности фармацевтических ассоциаций.

Приведение регионального законодательства о лекарственном обеспечении в соответствии с федеральным законодательством затронуло содержание статей, касающихся социальной поддержки отдельных категорий граждан на федеральном и региональном уровне, распределения отдельных полномочий между различными уровнями исполнительной власти, финансирования лекарственного обеспечения граждан на региональном уровне, государственного контроля за оборотом лекарственных средств, лицензирования фармацевтической деятельности.

УДК 614.27:658.6

*А.В. Батуров, Л.В. Мошкова*

Пятигорский филиал Северо-Кавказского государственного технического университета, г. Пятигорск  
Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

### **Оценка распределения полномочий в сфере лекарственного обеспечения между уровнями исполнительной власти на основе методов классификации**

Приведение регионального законодательства о лекарственном обеспечении в соответствии с федеральным законодательством затронуло содержание статей, касающихся социальной поддержки отдельных категорий граждан на федеральном и региональном уровне, распределения отдельных полномочий между различными уровнями исполнительной власти, финансирования лекарственного обеспечения граждан на региональном уровне, государственного контроля за оборотом лекарственных средств, лицензирования фармацевтической деятельности.

Поведён контент-анализ текстов законов о лекарственном обеспечении 24 субъектов РФ до и после начала проведения реформ в здравоохранении. Логическим путём было отобрано 47 полномочий органов законодательной и исполнительной власти в сфере лекарственного обеспечения. Структура закона и компетенции законодательной и исполнительной властей представляют собой нечисловую информацию, которую необходимо привести в форму, удобную для проведения анализа, для этого мы воспользовались приёмом множественной дихотомии.

Для определения статистически значимых полномочий различных уровней исполнительной власти также использовался метод проверки гипотез. Была выдвинута нулевая гипотеза о том, что структура полномочий в законодательных актах не совпадает (равно 0), а альтернативная гипотеза утверждает обратное (не равно 0).

Статистически значимыми оказались значения для 35 полномочий, что составило 75% от генеральной совокупности. Таким образом, из 12 исключённых полномочий:

1. Две относились к компетенции законодательного собрания (установление льгот фармацевтическим организациям, осуществляющим исполнение госзаказа, дополнительные льготы отдельным группам населения в оказании медико-социальной и лекарственной помощи.);

2. Пять полномочий, относящихся к компетенции правительства (формирование региональной тарифной и тендерной комиссии и утверждение положений о них, при подготовке закона о региональном бюджете определение объёма средств, необходимых для финансирования лекарственного обеспечения граждан, формирование резерва ЛС и ИМН для чрезвычайных ситуаций, разработка и утверждение программы развития медицинской промышленности субъекта, проведение экологической санитарно-эпидемиологической безопасности производства ЛС на территории субъекта);

3. Четыре полномочия – из компетенции уполномоченного исполнительного органа государственной власти субъекта по вопросам здравоохранения (утверждает решения областной тендерной комиссии по итогам выполнения обязательств участниками тендера, прогнозирует потребность в ЛС на территории субъекта и формирует государственный заказ на ЛС, организует методическую работу по апробации и внедрению новых ЛС, определяет перечень фармацевтических организаций, которым требуется господдержка.);

4. Три полномочия – из компетенции исполнительных органов местного самоуправления (определяет потребности в ЛС для ЛПУ на муниципальном уровне, формирует предложения по внесению изменений в порядки лекарственного обеспечения населения, формирование резервов ЛС и ИМН на подведомственной территории для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций).

После приведения регионального законодательства в области лекарственного обеспечения населения в соответствие федеральному, из компетенции исполнительной власти были исключены некоторые полномочия. Из компетенции органа государственной власти субъекта по вопросам здравоохранения исключены: проведение аттестации фармацевтических специалистов; организация на территории региона контроля качества; эффективности и безопасности ЛС; разработка лекарственных стандартов; организация контроля за соблюдением медико-экономических и лекарственных стандартов; лицензирование фармацевтической деятельности. Таким образом, из 35 полномочий за регионами остаётся 28. На уровне органов местного самоуправления полномочия остались без изменений.

Для определения иерархии статистически значимых полномочий исполнительной власти в области лекарственного обеспечения нами применялся метод главных компонент. Было выделено 10 компонент, которые составили 90% вариации переменных. Расчёты проводились с учётом перераспределения полномочий между федеральным и региональными уровнями исполнительной власти по вопросам здравоохранения. Полномочия ранжировались по принадлежности к компоненте и весу внутри компоненты. На основании условий классификации можно построить «дерево» иерархии полномочий.

Обобщающий показатель распределения полномочий – коэффициент структуры полномочий, рассчитывается как сумма произведений коэффициентов приоритетности полномочий на уровень распределения полномочий между законодательной и исполнительной властью (на различном уровне). Уровень распределения полномочий между законодательной и различными уровнями исполнительной власти определялся эмпирически на основе анализа нормативной базы за 6 лет по 75 субъектам РФ.

Коэффициент структуры полномочий оценивается по интервальной шкале на 4 уровнях по формуле:

$$Q = T_n \times K$$

где  $K = \sum U_i P_i$ ;  $K$  – приоритетность полномочий (критерий качественной оценки);  $U$  – уровень полномочий;  $P$  – вес компонента;  $T$  – уровень распределения полномочий между законодательной и уровнями исполнительной власти (критерий количественной оценки).

УДК 615.45:614.27 (470.61-25)

**Е.С. Бережная, И.Н. Андреева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Ассортиментная структура лекарственных средств на фармацевтическом рынке г. Ростова-на-Дону**

Современный фармацевтический рынок очень динамичен. Ежегодно на нём появляется большое количество новых лекарственных средств (ЛС) как дженериков, так и совершенно новых оригинальных препаратов, не имеющих аналогов. В настоящее время в России зарегистрировано более 17 тысяч номенклатурных позиций лекарственных препаратов, кроме того, появились новые группы фармацевтических товаров, что создаёт серьёзную проблему для руководителей аптек в управлении товарными запасами и рациональном формировании ассортимента товаров фармацевтической организации. Ассортиментная политика фармацевтической организации предполагает определённый набор действий, направленных прежде всего на обеспечение её конкурентоспособности, на наиболее полное удовлетворение потребности обслуживаемого населения, на обеспечение экономической стабильности работы предприятия [2].

Целью настоящего исследования явилось определение ассортиментной структуры лекарственных средств, реализуемых на фармацевтическом рынке г. Ростова-на-Дону. В работе использовались следующие методы исследования: методы вариационной статистики, группировки, сравнительный анализ, методы социологического опроса.

Фармацевтический рынок г. Ростова-на-Дону представлен следующими субъектами: аптечные учреждения – 448, в том числе государственной формы собственности – 72; оптовые дистрибьюторные компании – 69.

В результате анализа предложений поставщиков, а также анализа анкет работников аптечных организаций, инвентаризационных ведомостей установлено, что ассортимент фармацевтических организаций г. Ростова-на-Дону представлен 9418 ассортиментными позициями от 536 производителей. Среднее количество товара в аптечной организации составляет 1,200-1,500 наименований, в оптовой фирме – от 3,5 до 5,5. Максимальная доля в ассортименте (62%) принадлежит ЛС. Группа парафармацевтических товаров составляет 31% и 7% приходится на изделия медицинского назначения и другие товары. Долевое соотношение между лекарственными препаратами рецептурного и безрецептурного отпуска среди отечественных препаратов составляет 45 и 55%, среди импортных препаратов – 65 и 35%. Проанализированный объём продаж показал, что доля ЛС рецептурного отпуска в товарообороте аптек составляет 58%. Торговые наложения этой группы составляют от 22 до 28%.

Парафармацевтическая продукция вносит свою долю (до 35%) в общий товарооборот аптечных предприятий. Эта группа товаров неоднородна: биологически активные добавки к пище составляют 45% от всей парафармацевтики, косметические товары – 38%, и 17% приходится на долю таких товаров, как детское, диетическое питание, минеральная вода и другие. Границы торговых наценок на парафармацевтические товары в Ростовской области не регламентированы и составляют от 32% (БАД к пище) до 45% (косметические товары). Причём БАД к пище и косметические средства обеспечивают аптекам высокую реализацию и являются доходной группой товара. Номенклатура БАД к пище на рынке г. Ростова-на-Дону достигает 935 наименований, косметических средств – до 1430 наименований.

При формировании ассортимента ФО важным является включение в его структуру инновационных товаров. Под инновационными ЛС в настоящее время понимают выведенные на Российский рынок новые препараты. Инновационные ЛС делятся на брендированные инновации (оригинальные ЛС или марочные дженерики) и вновь освоенные и выведенные на рынок дженерики. Инновации имеют определённый жизненный цикл, для ЛС он определён 3 годами. За этот период товар появляется на рынке, переживает стадию роста и становится товаром стабильного спроса [1].

Нами проанализировано наличие новых препаратов на фармацевтическом рынке г. Ростова-на-Дону. Установлено, что ежегодно ассортимент пополняется новыми препаратами, доля которых на рынке составляет 3,5-4,2%. Наибольшее количество новых ЛС нами определено среди препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, противомикробных препаратов для системного использования, среди противовирусных, а также препаратов, регулирующих эректильную функцию. Среди инновационных ЛС, выведенных на фармацевтический рынок Ростовской области в 2005 г., можно выделить следующие: «Сиалис», «Левитру», «Крестор», «Мовалис», «Ливуан», «Гамимун Н», «Траватан», «Амбосол-Хемофарм», «Лозан», «Симвагексал».

Таким образом, процесс формирования и продвижение ассортимента не должен носить пассивный характер. Необходимо совершенствовать работу аптек по оптимизации ассортиментной номенклатуры, что предполагает постоянное изучение рынка ЛС и товаров дополнительного ассортимента. Для этого необходимо следить за рекламой в СМИ и специализированных изданиях, а также предполагается активная работа с врачами по доведению до них информации об имеющихся в аптеке ЛС, а работа с населением должна быть направлена на формирование положительного имиджа аптечной организации и использование различных методов продвижения товаров на рынок (реклама, PR, мерчандайзинг и др.).

#### **Библиографический список**

1. Данилов, И. Инновация как инструмент повышения конкурентоспособности предприятия / И. Данилов, Н. Царегородцев // Стандарты и качество. - 2004. - № 1. - С. 70-72.
2. Зайнашева, З. Ориентация на конкурентоспособность / З. Зайнашева // Стандарты и качество. - 2004. - № 1. - С. 66-69.

УДК 614.27:658.6

**Б.П. Бучнев, Е.С. Бережная, Е.Н. Антонова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Фармацевтическая помощь и фармацевтические услуги розничного звена аптечной службы и их качество**

Фармацевтическая помощь – это фармацевтическая деятельность, имеющая целью, во-первых, обеспечение населения и конкретно каждого человека всеми товарами аптечного ассортимента и, во-вторых, оказание научно-консультационных услуг медицинскому персоналу и отдельным гражданам по вопросам выбора наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС) и других предметов аптечного ассортимента, способов их хранения, использования, порядка приобретения и т.д. Впервые в отечественной практике концепция фармацевтической помощи сформулирована в начале 90-х годов проф. П.В. Лопатиным.

Главной отличительной чертой данной модели фармацевтической помощи является её альтернативность не только лекарственному обеспечению, но и сфере обращения ЛС в целом. Кроме того, концепция затрагивает проблему качественного обеспечения различных типов потребителей не только лекарственными препаратами,

но и другими товарами, реализуемыми фармацевтическими организациями, а также услугами, являющимися логическим продолжением фармацевтического обслуживания.

В настоящее время за рубежом и у нас формируется новая концепция фармацевтической помощи и фармацевтических услуг. Суть её состоит в том, что фармацевтические работники в содружестве с пациентами и врачами (медицинскими работниками) принимают всё более активное участие в лечебном процессе, не ограничивая своей роли лишь первичной консультацией по приёму лекарства и принимая на себя долю ответственности за качество терапии.

Таким образом, фармацевтическая помощь в современном понимании – это, прежде всего, процесс сотрудничества медицинских и фармацевтических работников и пациента, направленный на профилактику или выявление и разрешение проблем, связанный с применением лекарственных средств или состоянием здоровья пациента. Это непрерывный процесс повышения качества реализуемых и применяемых ЛС.

Такая концепция (рис. 1) требует от фармацевтических работников достаточно глубоких знаний в области клинической фармакологии, психологии, дозологии, побочных эффектов лекарственных препаратов, их взаимодействия и т.д. Фармацевтические работники должны осуществлять наблюдение за ходом лечения в целях достижения оптимального результата и предотвращения тех или иных осложнений, связанных с медикаментозной терапией. Концепция фармацевтической помощи (услуг) направлена на повышение качества жизни больного, на безопасность, эффективность и качество применяемых лекарственных средств.

При любом выпадении из данной системы одного из составляющих, система будет давать сбои.

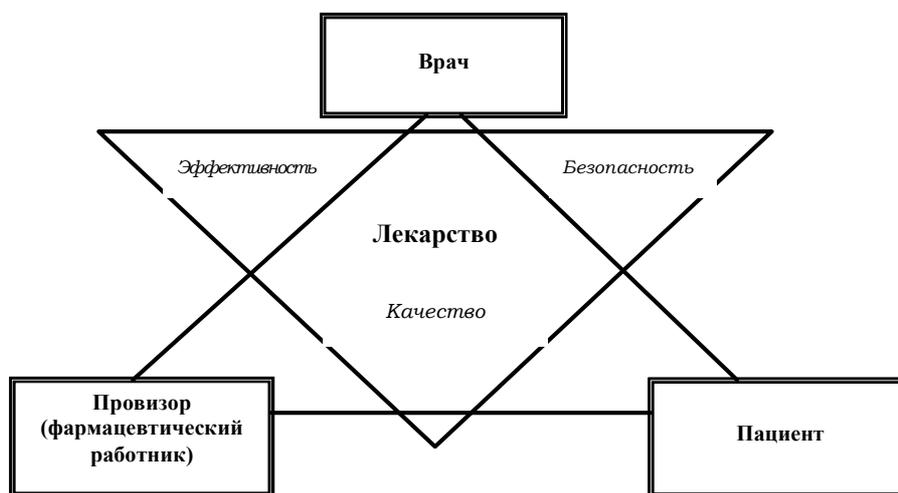


Рисунок 1 – Современная концепция (система) формирования фармацевтической помощи

Требования социального назначения фармацевтических услуг предусматривают социальную адресность услуг, которую следует учитывать при проектировании помещений аптеки, выборе метода обслуживания, формировании ассортимента лекарственных средств, других аптечных товаров и предоставляемых услуг. Социальная адресность фармацевтических услуг должна быть направлена прежде всего на категории и группы населения, пользующиеся льготами при обеспечении лекарствами и некоторыми предметами аптечного ассортимента, а также на группы пациентов (покупателей) с более высоким риском развития побочных эффектов, которые могут иметь для них тяжёлые последствия, что требует от фармацевтических работников повышенного внимания. Это лица пожилого возраста, дети и подростки, беременные женщины и кормящие матери.

Самое главное, надо насытить медицинские и фармацевтические услуги тем содержанием, которое бы позволило управлять качеством медицинской и фармацевтической (лекарственной) помощи. Один из компонентов качества услуг, по определению ВОЗ, – удовлетворение пациента квалифицированной помощью в сфере здравоохранения. Это наименее изучено, но оказывает существенное влияние на социально-экономическую обстановку в регионе, на территории. Путь к цивилизованному рынку медицинских и фармацевтических услуг, его стимулирование и развитие должны идти через оказание совместного комплекса мероприятий услуг по качественной медицинской и фармацевтической помощи, независимо от организационно-правовой формы медицинского и фармацевтического учреждения.

Не вызывает сомнений, что консультации фармацевтических работников будут полезными только в том случае, когда они коммуникабельны и владеют искусством общения с пациентом. Если же контакт установлен,

то пациент, скорее всего, будет и в дальнейшем прибегать к консультационно-информационным услугам фармацевтических работников, при этом необходимо их проводить со знанием особенностей консультирования различных групп пациентов.

Установление требований и обеспечение качества оказываемой фармацевтической помощи и фармацевтических услуг аптечными розничными организациями имеет своей целью:

- создание современных цивилизованных условий для деятельности всех видов аптечных организаций, независимо от их организационно-правовой формы собственности, а также индивидуальных предпринимателей на фармацевтическом рынке;
- контроль безопасности, эффективности и рациональности применения, реализуемых через аптечные организации товаров, услуг (работ);
- подтверждение показателей качества услуг (работ – изготовленных лекарств), заявленных розничными организациями аптечной службы и индивидуальными предпринимателями;
- представлять объективную информационную и консультационную помощь пациенту (покупателю) в подборе лекарственных средств безрецептурного отпуска, с учётом безопасности и эффективности применения;
- принимать активное участие вместе с другими специалистами здравоохранения в предупреждении болезней, в укреплении здоровья, пропаганде здорового образа жизни и санитарного просвещения.

Обществу нужна такая система квалификационных признаков оказываемой фармацевтической помощи (услуг), которая бы позволила чётко оценивать стоимость оказываемых фармацевтических услуг с заданным критерием качества, соблюдением технологии и условий проведения, поощряющая фармацевтического специалиста – исполнителя этой услуги.

Аптечная организация (учреждение) обязана представить пациенту (потребителю) информацию в наглядной и доступной форме об оказываемых фармацевтических услугах (выполняемых работах). Эта информация должна находиться в удобном для обозрения месте и обязательно содержать: перечень основных видов фармацевтических услуг и формы их представления (в том числе платных услуг); перечень на платные фармацевтические услуги, утверждённые органом исполнительной власти субъекта РФ, с указанием номера и даты утверждения; нормативные документы по вопросам фармацевтической помощи (лекарственного обслуживания).

Фармацевтические услуги должны отвечать в первую очередь социальному назначению, функциональной пригодности и безопасности.

Основные фармацевтические услуги розничной аптечной сети приведены на рис. 2.

Это услуги, которые характеризуют фармацевтическую помощь на розничном звене аптечной службы и которые должны быть добровольно сертифицированы в первую очередь.

Процедура оценки соответствия фармацевтических услуг для конкретных организаций розничной аптечной сети установленным требованиям проводится комиссией в количестве не менее 3 человек, включающей аттестованных экспертов (то есть они должны иметь соответствующие документы, подтверждающие их полномочия на проведение дополнительной сертификации фармацевтических услуг).

Для сертификации фармацевтических услуг, оказываемых в киосках и аптечных пунктах, применяют оценку соответствия установленным требованиям, которые обусловлены мастерством (квалификацией) исполнителя (фармацевтического работника).

Сфера фармацевтической деятельности особая, в которой некомпетентность персонала может нанести ущерб пациенту (потребителю), его жизни и здоровью. Органы государственного контроля и надзора в рамках своих полномочий проверяют установленные требования к качеству фармацевтических услуг, как к самому предприятию, так и к персоналу, оказывающему эти услуги.

Планирование процесса управления качеством фармацевтических услуг предлагает три соответствующих этапа:

- анализ процесса предоставления услуги для определения ключевых видов деятельности, непосредственно влияющих на обеспечение соответствия услуги указанным в спецификации характеристикам;
- анализ ключевых видов деятельности или выбора наиболее важных показателей процесса предоставления услуги, которые необходимо контролировать для своевременной коррекции производства услуги;
- отбор операций, относящихся к ключевым и необходимым для руководства процессам, обеспечивающим соответствие каждой характеристики установленным для нее значениям.

Руководство аптечными организациями должно определить ответственность за предоставление услуг, постоянно учитывая фактор управляемости качества и оценки услуги пациентом (пользователем).

Вопросы улучшения системы оказания фармацевтических услуг населению должны занимать важное место в лекарственной политике здравоохранения, направленной на достижение более эффективной работы в лечебном и профилактическом направлении (процессе).

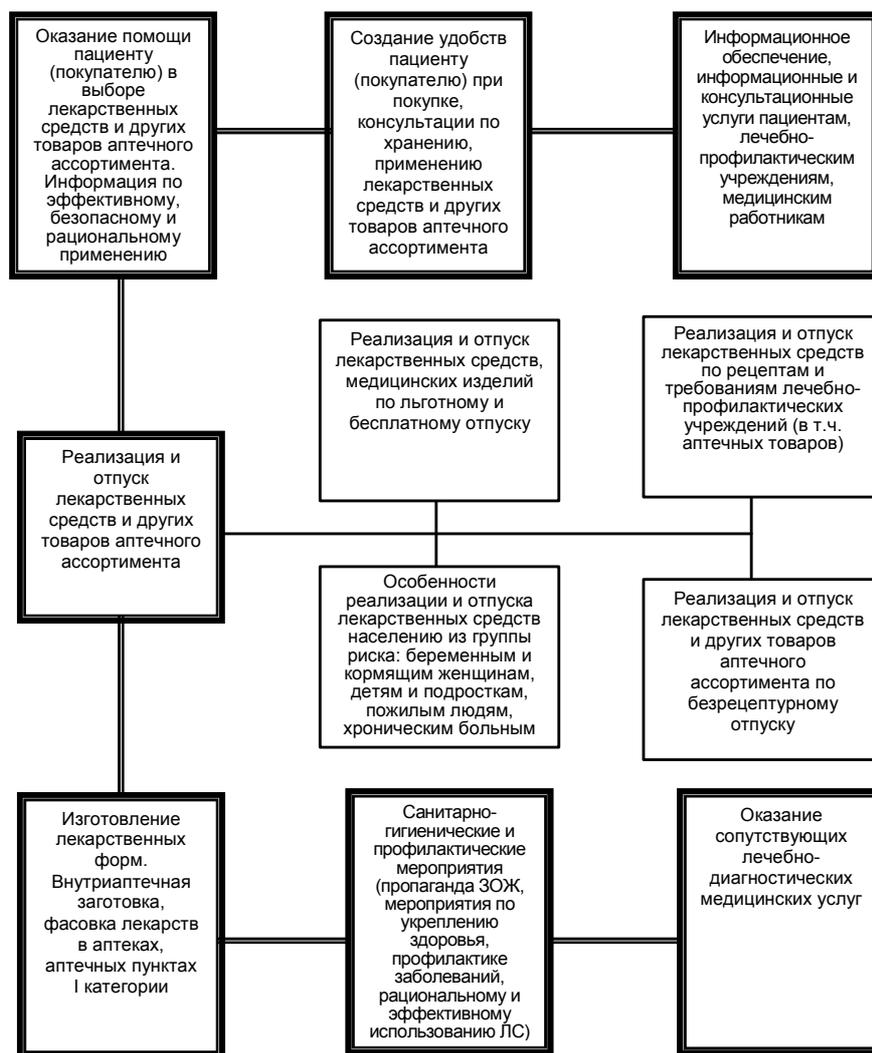


Рисунок 2 – Основные фармацевтические услуги розничной аптечной сети

Первым шагом в этом направлении должна стать программа разработки и внедрения фармацевтических услуг в работу здравоохранения, которая должна лечь в основу долговременной программы реформирования здравоохранения.

УДК 614.27: 615.45.015.6: 658.2

*Б.П. Бучнев, Е.Н. Писаренко, С.А. Парфейников, М.Ф. Миказлян*

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Планирование размещения аптек, отпускающих наркотические и психотропные вещества и расчёт дополнительных затрат на обработку рецептов и отпуск данных лекарственных средств**

Цель работы: определить оптимальные зоны размещения и обслуживания населения аптеками, производящими отпуск лекарственных средств с наркотическими и психотропными веществами.

Для решения этой задачи использованы методы картографии и построения графоаналитических моделей. Графические изображения как средство анализа и наглядного обобщения результатов деятельности, динамики

различных показателей социального развития общества всегда занимала достойное место среди других методов исследования сложных социально-экономических проблем. Кроме того, методы графического изображения помогают представить наглядно сущность и характер изучаемых явлений, выявить закономерности развития, соотношений, взаимосвязи пространственного распределения явлений. Их широко применяют в социальных исследованиях для изображения динамики явления, сравнения показателей, относящихся к одному времени по разным объектам, для определения структуры изучаемого явления, выявления зависимости одних показателей от других и др.

Графоаналитические модели – это изобразительные модели, отражающие основные черты изучаемых объектов, процессов и позволяющие на графике представить различные варианты решения задач, достижения во времени конечной цели, оценить степень соответствия между отдельными компонентами изучаемых объектов. Они могут быть статическими и с помощью методов графического изображения представить основные черты изучаемого объекта (или процесса) на определённый момент времени или динамическими и отражать различные динамические явления.

Для того, чтобы полнее отразить основные черты изучаемых объектов или процессов многие графоаналитические модели имеют различно направленные стрелы, отражающие движение информационных потоков, соподчинение, стандартные наборы обозначений (квадраты, ромбы, овалы, круги и т.п.) и нередко содержат цифровой материал. Такие модели могут быть различной степени детализации: они состоят из нескольких квадратов и соединительных стрел или включают десятки квадратов, стрел разного типа (сплошные, пунктирные, двойные).

В связи с тем, что в большинстве задач размещения аптек основную роль играет пространственный фактор, большая часть моделей представляет собой различные варианты и обобщения задач транспортного вида.

Важной проблемой при построении моделей размещения аптек является выбор критерия оптимальности. В качестве критерия оптимальности для решения задачи размещения аптек, отпускающих наркотические и психотропные вещества, применялись:

#### *Группа основных критериев оптимальности:*

- 1) количество (необходимых) аптек в районе и их планирование для обеспечения наркотическими и психотропными веществами (НПВ) населения и их размещения (на карте района, города);
- 2) амбулаторно-поликлинические учреждения и их размещение;
- 3) предполагаемые варианты открытия новых аптек для обеспечения населения НПВ, их размещения, с анализом затрат на реконструкцию и функционирование аптек в новых условиях;
- 4) соответствие аптек существующих и предполагаемых к работе нормативным требованиям по хранению и отпуску НПВ;
- 5) размещение отделов (филиалов) МВД, обслуживающих эти аптеки;
- 6) транспортные связи (общественного транспорта) для проезда к данным аптекам (с минимумом затрат времени к месту размещения данных аптек), транспортный фактор, характеризующий доступность лекарственной помощи (в этом случае доступность лекарственной помощи определяется затратами времени и проезда на общественном транспорте или пешим переходом от амбулаторно-поликлинических учреждений к данным аптекам).

#### *II группа, дополнительно учитываемых критериев:*

- 1) количество и размещение лечебно-профилактических учреждений, прикрепленных на снабжение НПВ к данным аптекам;
- 2) то же при прикреплении новых ЛПУ или перераспределении снабжения НПВ к другим аптекам;
- 3) количество амбулаторно-поликлинических посещений в амбулаторно-поликлинических учреждениях, прикрепленных на обеспечение НПВ к аптекам;
- 4) процент и количество выписываемых рецептов на НПВ из общего количества амбулаторно-поликлинических посещений по каждому амбулаторно-поликлиническому учреждению;
- 5) количество провизоров, обслуживающих данный вид отпуска;
- 6) время обработки 1 рецепта на НПВ;
- 7) количество жителей, обслуживаемых каждой из данных аптек.

Наиболее адекватными для решения задачи оптимального размещения аптек в районе (городе), отпускающих НПВ, явился картографический метод. При создании карт на кальке по данным критериям использовали данные анализа, проведенного в г. Ростов-на-Дону и Ростовской области. Все карты выполнялись в одном масштабе 1:3000 и накладывались на карту с основными магистралями и движением общественного транспорта.

Полученные данные совмещенных карт с основными и дополнительными критериями дали несколько вариантов размещения аптек с предполагаемыми функциями по отпуску НПВ и, отразив на общей карте количественные показатели критериев, можно найти оптимальный вариант размещения данных аптек.

Данный метод имеет положительные стороны: 1) точность; дислокации; 2) восприятие метода (пространственно наглядный); 3) реализуемость (внедрение) результатов. В качестве недостатка можно отметить его трудоёмкость.

Практическое применение предложенного метода может быть использовано также и при нахождении зон обслуживания аптечной сети, места расположения социальных аптек и т.д.

Всё это может способствовать более эффективной реализации социальных и экономических целей функционирования аптечных организаций, защите профессиональных интересов фармацевтических работников и развития конструктивной конкуренции на региональном фармацевтическом рынке.

Для расчёта затрат времени на обработку рецептов на НПВ и отпуск по ним ЛС, дополнительные функции провизоров использовали метод системы массового обслуживания (теории очередей).

Для этого специальными статистическими исследованиями было установлено, что средняя интенсивность потока пациентов составляет –  $\lambda=0,167$  чел/мин или 0,167 чел/ на подход нового пациента; средняя продолжительность обслуживания пациента и обработки рецепта (отпуск по 1 рецепту наркотических или психотропных ЛС) составляет  $t=10$  мин и все потоки событий (потоки и обслуживание) имеют характер простейших пуассоновских потоков.

Определим постоянную времени  $\tau$ , предельные (относительную и абсолютную) пропускные способности аптеки, отпускающей наркотические и психотропные вещества, вероятность отказа, а также полное число обслуженных и необслуженных (получивших отказ) рецептов в течение 1 часа работы данной аптеки. Сравним также фактическую пропускную способность аптеки с номинальной, т.е. пропускной способностью, которой обладала система в том случае, если бы каждый пациент обслуживался ровно 10 минут, и поток пациентов следовал один за другим без перерыва.

Прежде всего определим интенсивность потока обслуживания пациентов:

$$\mu = \frac{1}{t} = \frac{1}{10} = 0,1 \text{ обслуживания в 1 мин.}$$

Далее найдём по системе массового обслуживания постоянную времени обслуживания аптеки:

$$\tau = \frac{1}{\lambda + \mu} = \frac{1}{0,167 + 0,1} = 3,75 \text{ мин.}$$

Значит, можно считать, что предельные значения относительной и абсолютной пропускной способности в системе массового обслуживания аптеки, а также всех других её характеристик практически будут достигнуты по прошествии времени:  $3\lambda=0,5$  мин.

Пропускные способности составят:

$$\text{относительная: } q = \frac{\mu}{\lambda + \mu} = \frac{0,1}{0,167 + 0,1} = 0,375 ;$$

абсолютная:  $Q=\lambda \cdot q=0,167 \cdot 0,375=0,063$  (рецепта в мин).

Вероятность отказа, очевидно, есть:

$$\rho_1 = \frac{\lambda}{\lambda + \mu} = \frac{0,167}{0,167 + 0,1} = 0,63 \text{ рецепта}$$

Полное число рецептов, обслуженных в течение 1 часа работы аптеки, составляет (переходным процессом пренебрегаем):  $60 \cdot Q=60 \cdot 0,063=3,8$ , а рецептов, получивших отказ:  $60 \cdot \rho_1=60 \cdot 0,63 \cdot 0,167=6,3$  рецепта. В этих же условиях номинальная производительность составляет  $60:10=6$  рецептов в час, т.е. действительная производительность провизора по приёму данных рецептов, учитывающая случайный характер происходящего процесса составляет только:

$$\frac{3,8}{6,0} \cdot 100 = 63,3\%$$

Итак, в этом примере может быть обслужено только 36,7% всех поступивших рецептов. Очевидно, что работу такой аптеки, вряд ли, можно признать удовлетворительной, при этом, либо нужно увеличить интенсивность обслуживания пациента (что может вызвать ошибки в учёте и отпуске наркотических и психотропных

веществ), либо привлекать дополнительно провизора для выполнения данной работы в зависимости от нагрузки в отдельные часы работы.

Для анализа работы аптек, отпускающих по рецептам наркотические и психотропные лекарственные средства и планирования численности специалистов для выполнения данной дополнительной работы необходимо знать основные параметры:

- число провизоров, планируемых для выполнения данной работы;
- интенсивность поступления рецептов на данные ЛС;
- среднее количество поступающих таких рецептов в течение дня, недели, месяца;
- производительность труда провизоров (среднее время обработки 1 рецепта и обслуживания 1 пациента);
- условия, накладываемые на образование очереди.

Данная работа даёт возможность оптимизировать лекарственное обслуживание некоторых категорий пациентов (населения), получающих НПВ, льготное обеспечение ЛС.

#### **Библиографический список**

1. Кант, В.И. Математические методы и моделирование в здравоохранении / В.И. Кант. - М.: Медицина, 1987. - 224 с.
2. Планирование размещения аптечной сети на основе метода картографии / Е.А. Максимкина, Р.Ю. Гаранкина, В.Б. Бубеев, А.С. Алексеева // Новая аптека. - 2002. - № 2. - С. 25-28.
3. Применение методов теории управления в аптечной службе / Мартыненко В.Ф., Лотоцкий В.А., Попов Ю.В., Мандель А.С. - М.: Медицина, 1989. - 272 с.

УДК 615.1:614.2

**К.А. Викулова, О.И. Кныш**

Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

### **Основные подходы к организации аудита фармацевтических организаций**

В современных условиях социально-экономических реформ, формирования рыночных отношений и жесткого государственного регулирования осуществляемая фармацевтической деятельностью встаёт вопрос о рационализации системы контроля за субъектами фармацевтического рынка. Кроме системы государственного контроля широкое распространение получил независимый контроль – аудит, который сравнительно недавно, с учётом специфичности деятельности фармацевтических организаций, сформировался в принципиально новый вид аудиторского контроля – фармацевтический аудит. В этих условиях, учитывая особенности организации фармацевтической деятельности, возникла необходимость в разработке организационных принципов и методических подходов к осуществлению аудиторских проверок фарморганизаций, что и явилось целью нашего исследования.

С использованием теории системного подхода и нормативно-правового анализа были теоретически обоснованы и определены основные понятия, объект, предмет, ключевые компоненты и направления аудита фармацевтических организаций, принципы проведения фармацевтического аудита (рис. 1).

С нашей точки зрения, **фармацевтический аудит** состоит из различных видов контроля, носящих как законодательный, так и рекомендательно-методический (независимый) характер, каждый из которых может проводиться как государственными органами, так и независимыми организациями, в зависимости от поставленных целей и задач. Фармацевтический аудит включает несколько основных направлений, своеобразных по содержанию и методике их проведения: финансовый аудит, управленческий аудит, организационный аудит, маркетинговый аудит, логистический аудит, лицензионный аудит и аудит персонала.

Принципиальным значением при проведении фармаудита имеет следование аудиторским стандартам. Следовательно, основные понятия и требования к проведению фармаудита должны быть закреплены в нормативно-методической базе для осуществления данного вида контроля. Поэтому нами разработаны минимальные правила (стандарты) фармацевтического аудита: «*Фармацевтический аудит. Основные принципы фармацевтического аудита*»; «*Документирование фармацевтического аудита. Составление рабочей документации аудитора*»; «*Планирование фармацевтического аудита*»; «*Аудиторское заключение. Порядок составления аудиторского заключения по результатам проведения фармацевтического аудита*». Данные правила (стандарты) содержат информационный блок о фармацевтическом аудите, наглядные формы наиболее важных рабочих документов, подробные технологии и методики проведения аудиторских проверок.



Рисунок 1 – Основные направления и принципы фармацевтического аудита

Разработанные теоретические и методические подходы к проведению фармацевтического аудита, а также минимальные правила (стандарты) фармацевтического аудита легли в основу информационно-методических рекомендаций «*Основные направления и нормативно-правовое регулирование фармацевтического аудита*», которые позволяют повысить качество проведения аудиторских проверок аптечных организаций, а новый подход к организации специализированного вида контроля – организовать самостоятельную специализированную службу фармаудита, которая в полном объеме будет отражать специфику организаций, осуществляющих фармацевтическую деятельность.

УДК 616-088.64:546.15:616-084:615.25.001.36(045)

*Т.В. Вострикова*

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### **Маркетинговый анализ ассортимента средств для лечения и профилактики йододефицитных заболеваний**

Заболевания, обусловленные недостатком йода в окружающей среде, являются серьёзной медико-социальной проблемой во многих регионах мира в связи с высокой распространённостью и широким спектром клинических проявлений и последствий.

Исследования последних лет, проведённые *Эндокринологическим научным центром* совместно со специалистами из многих регионов страны показали, что в России не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний (ЙДЗ). Во всех обследованных к настоящему времени регионах страны, от Центральных областей до Сахалина, у населения имеется дефицит йода в питании.

Обеспечение населения необходимым количеством йода возможно или путём изменения характера питания, или с помощью дополнительного приёма йодосодержащих препаратов. Такой подход положен в основу существующих методов йодной профилактики: индивидуального, группового и массового. Эффективность проведения профилактических и лечебных мероприятий ЙДЗ во многом определяется медикаментозной доступностью.

Всё вышесказанное выдвинуло в число актуальных задач современной медицины всестороннее изучение проблемы профилактики и лечения ЙДЗ, включая маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств (ЛС) и биологически активных добавок к пище (БАД к пище), предназначенных для этих целей, что явилось целью данного исследования.

Основываясь на современных технологиях лечения и профилактики и данных контент-анализа официальных источников информации о зарегистрированных лекарственных средствах и БАД к пище за 2002-2005 гг., был определён целевой сегмент фармацевтического рынка – средства для лечения и профилактики ЙДЗ.

В настоящее время общий ассортимент предложений ЛС для профилактики и лечения ЙДЗ на современном фармацевтическом рынке России составляет 27 торговых названий, систематизированных в две фармакологические группы: 1) метаболиты – 33,4%; 2) средства гормональные и их антагонисты для системного использования, в которой необходимо выделить две подгруппы: тиреоидные – 37,0% и антитиреоидные средства – 29,6%. В общей структуре ассортимента доминирующая часть – 85,2% приходится на монокомпонентные препараты (23 наименования), комбинированные лекарственные средства составляют 14,8% ассортимента или 4 наименования.

Анализ препаратов по содержанию действующих веществ показал, что ФТГ метаболитов представлена 1 МНН, группа антитиреоидных средств – 2 МНН, тиреоидных – 2 МНН и комбинированными ЛС. Комбинированные препараты представлены сочетанием левотироксина натрия и калия йодида («Йодтирокс»); левотироксина натрия и лиотиронина («Новотирал», «Тиреотом») и сочетанием всех трёх вышеуказанных компонентов («Тиреокомб»). Монопрепараты, содержащие калия йодид составляют 33,4%, тиамазол – 22,2%, левотироксин натрия – 18,5%, калия перхлорат – 7,4%, лиотиронин – 3,7% всего ассортимента ЛС, применяемых для профилактики и лечения ЙДЗ.

В структуре ассортимента по производственному признаку отечественные ЛС занимают 37,0%, средства зарубежного производства – 63,0%. Лидером импортных поставок являются фармацевтические компании *Berlin-Chemie AG/Menarini Group* (Германия) и *Merck KGaA* (Германия), на их долю приходится 48,2% всех предложений. Кроме того, ЛС для профилактики и лечения ЙДЗ предлагают производители Украины и Польши по 7,4%. Индекс обновления ассортимента ЛС для лечения и профилактики ЙДЗ за последние три года составил 0,45 и варьирует по группам от 0,20 (тиреоидные) до 0,62 (антитиреоидные). Весь ассортимент (100%) ЛС для профилактики и лечения ЙДЗ представлен в виде твёрдых лекарственных форм таблеток.

Для целей профилактики помимо лекарственных препаратов, содержащих калия йодид используют обогащенные йодом пищевые продукты и БАД к пище.

На рынке России зарегистрировано 82 ассортиментных позиции БАД к пище рекомендуемых в качестве дополнительного источника йода, из них 69 (84%) производства России, 13 (16%) – зарубежного производства, значительная доля которых принадлежит фирмам США – 9 (11%).

Биологически активные добавки зарубежного производства представлены производителями США, Чешской республики, Японии и Венгрии. Среди зарубежных фирм-производителей БАД к пище, рекомендуемых в качестве дополнительного источника йода лидирует *ADH Health Products* (США) на её долю приходится 3,6% рынка. Другие зарубежные фирмы-производители предлагают по одному наименованию данной продукции, и на их долю приходится по 1,2% рынка.

Ранжирование отечественных производителей БАД к пище по рыночной доле позволило выделить фирмы-лидеры, занимающие первые 3 места рейтинга: *ООО УНИК «Литораль»*, *ООО НПКФ «Декос»* совместно с

ООО «В-МИН» и ЗАО «Национальный научно-производственный центр генно-инженерных препаратов». На долю вышеназванных производителей приходится 12,2% рынка.

БАД к пище данной группы представлены в различных формах выпуска, преимущественно это твёрдые лекарственные формы, 50% ассортимента – таблетированные средства. Структура предложений БАД к пище рекомендуемых в качестве дополнительного источника йода по формам выпуска представлена в табл. 1.

**Таблица 1 – Формы выпуска БАД к пище, рекомендуемых в качестве дополнительного источника йода**

Лекарственная форма	Российский рынок	
	абсолютное количество	%
1. Таблетки	53	50,0
2. Капсулы	25	23,6
3. Порошок	18	17,0
4. Раствор во флаконах	3	2,9
5. Драже	2	1,9
6. Гранулы	2	1,9
7. Леденцы	1	0,9
8. Крупка	1	0,9
9. Жевательная таблетка	1	0,9

БАД к пище, рекомендуемые в качестве дополнительного источника йода можно классифицировать по составу на монокомпонентные, они составляют 29,3%; двухкомпонентные – 28% и поликомпонентные – 42,7% ассортимента. При этом количество йодсодержащих компонентов в составе БАД к пище также различно. 84,6% всего ассортимента данной группы, составляют БАД к пище в составе которых, содержится один йодсодержащий компонент, 13% – два йодсодержащих компонента и 2,4% – три йодсодержащих компонента.

78% всех БАД к пище данной группы содержат в своем составе только природные компоненты, 19,5% – включают неорганические химические соединения и 2,4% – продукты синтетического происхождения.

По частоте использования того или иного компонента в составе БАД к пище, рекомендуемых в качестве дополнительного источника йода их можно расположить в следующих рядах по убыванию:

1. Природные компоненты: ламинария (55,2%) > фукус (14,5%) > спирулина (4,5%) > грецкий орех (1,5%) > аскофиллум (1,2%) = хлорелла (1,2%);
2. Неорганические химические соединения: йод (7,8%) > калия йодид (7,5%) > калия йодат (4,2%);
3. Продукты синтетического происхождения: йодированный крахмал (1,2%) = йодказеин (1,2%).

Таким образом, отечественный фармацевтический рынок предлагает целевому сегменту потребителей широкий и разнообразный ассортимент средств для профилактики и лечения ЙДЗ и это очень важно для решения проблемы йодного дефицита в нашей стране.

#### **Библиографический список**

1. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Методические рекомендации / Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В. и др. – Курск: КГМУ, 2004. – 30 с.
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.10.99 № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода».
3. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23.11.99 № 14 «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом йода и других микронутриентов».

УДК 614.27:362

**Н.И. Гаерилина, А.Э. Авакян, Г.Н. Замчалкин**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ГУП СК «Ставропольфармация»

### **Изучение социального портрета потребителя лекарственных средств, имеющего право на льготы**

В настоящее время одним из перспективных направлений повышения доступности лекарственной помощи социально незащищённым слоям населения является система государственных социальных гарантий. Вступившая в действие программа дополнительного лекарственного обеспечения повышает доступность современных эффективных ЛС при оказании амбулаторной помощи отдельным категориям граждан, а также снижает фактические расходы населения при приобретении дорогостоящих ЛС.

Для улучшения лекарственной помощи населению и повышения результативности и обоснованности принимаемых управленческих решений необходимо изучение социального портрета непосредственного потребителя ЛС, имеющего право на льготы. С этой целью нами проведено социологическое исследование путём выборочного опроса и анкетирования респондентов Ставропольского края. Для анализа отобрано 134 анкеты.

Анализ половозрастной структуры респондентов показал, что 60,6% принявших участие в опросе составили женщины и 39,4% мужчины, наибольшую активность в опросе проявили женщины, жители сельских районов края – 57,6%.

В опросе приняли участие респонденты старше 40 лет, так 5,7% находятся в возрасте от 41 до 50 лет, от 51 до 60 лет – 31,4%, такой же удельный вес составляет группа в возрасте от 61 до 70 лет. Значительную группу составляют респонденты в возрасте от 71 до 80 лет – 22,9% и старше 80 лет – 8,6%.

Среди респондентов, принявших участие в опросе, 68,6% имеют право на льготы и около 9% имеют такое право, но не пользуются им.

Социальный статус и образование влияют на медицинскую культуру людей, на отношение к своему здоровью. При оценке уровня образования респондентов установлено, что большинство из них 32,4% имеют среднее специальное образование, 20,6% – высшее и около шести процентов – неоконченное высшее образование, у 14,7% – общее среднее образование и около 27% имели неполное среднее образование.

Анализ социального положения респондентов показал, что большая часть (62,2%) – не работающие, 27,5% из них находятся на пенсии по возрасту и инвалидности и 18,6% на пенсии по возрасту. Среди 32,8% работающих респондентов, 21,2% ещё не достигли пенсионного возраста, 8,6% находятся на пенсии по возрасту, но продолжают работать, а 2,7% работают, находясь на пенсии по инвалидности (табл. 1).

**Таблица 1 – Характеристика респондентов по социальному составу, %**

Показатели	Не достигшие пенсионного возраста	На пенсии по возрасту	На пенсии по инвалидности	На пенсии по возрасту и инвалидности	Итого
Работающие	21,2	8,6	2,7	0,3	32,8
Не работающие	6,7	18,6	9,4	27,5	62,2

Как показало анкетирование, большая часть респондентов (63,4%) проживает в семьях с супругом (супругой), 14,5% являются одиночками и именно этой группе необходима государственная социальная поддержка. Почти каждый десятый из опрошенных, являясь одиночкой, проживает с детьми, а около 5% проживают с детьми и внуками.

Важными социально-экономическими характеристиками потребления ЛС являются доходы населения и ежемесячные затраты на ЛС. Анализ этих данных позволит оценить уровень жизни населения и возможности при выборе и потреблении лекарственных препаратов. Резкое сокращение доходов и ухудшение материального положения оказывают отрицательное влияние на здоровье населения. Оценку материального положения граждан проводили с использованием показателя – среднемесячного дохода от одного члена семьи.

Анализ материального положения показал, что среднемесячный доход до 1000 руб. имеют около 6% респондентов, практически каждый пятый среди опрошенных имеет доход до 1500 руб., а около 40% – до 2000 руб., одна треть респондентов имеет доход немногим больше 2000 руб. В связи с этим, большая часть респондентов (44,2%) оценила свой уровень жизни, как «низкий», 35,3% – между «низким и средним» и только каждый пятый респондент оценил уровень жизни как «средний». Это заставляет более половины респондентов обсуждать с врачом стоимость назначаемых лекарственных препаратов и очень часто врач вынужден подбирать ЛС более низкой стоимости.

Как показал анализ материальных затрат на ЛС, только 3,1% граждан готовы расходувать в течение месяца столько средств, сколько потребуется в связи с состоянием здоровья. В то же время не могут выделить средства на приобретение ЛС 12,5% респондентов. Для них лекарственное обеспечение является актуальной и жизненно необходимой. Каждый третий (31,3%) расходует до 300 рублей в месяц на ЛС, 18,8% в состоянии потратить до 500 руб., 15,5% – свыше 1000 руб., отдавая предпочтения импортным ЛС. В то же время, только около 3% опрошенных готовы купить ЛС за любую цену в случае жизненной необходимости, а почти половина респондентов вынуждена выбирать доступные по цене ЛС.

**Таблица 2 – Материальные затраты населения на приобретение ЛС в месяц**

Показатель	Материальные затраты, руб.						Столько, сколько потребуются
	Нет средств	До 100	100-300	300-500	500-1000	Свыше 1000	
Удельный вес респондентов, %	12,5	6,3	31,3	18,8	12,4	15,6	3,1

Заботу о своём здоровье 16,2% респондентов возлагают на себя, а 43,2% считают, что государство несёт ответственность за здоровье населения и только 5,4% респондентов заботу о здоровье отдают медицинским работникам.

Таким образом, около половины опрошенных, доверивших государству заботу о своем здоровье, более требовательно относятся и к организации лекарственного обеспечения населения. Как показал проведённый анализ, организацией лекарственного обеспечения довольны 17,6%, это в основном городские жители, а почти 71% не отвечают положительно на этот вопрос. В то же время около 15% респондентов отмечают улучшения в лекарственном обеспечении, для каждого пятого изменений нет, а 32,4% ожидают улучшения в организации льготного лекарственного обеспечения, это в основном жители сельских районов. Среди основных причин ухудшения были выделены 4 наиболее существенные: отсутствие выписанных ЛС в аптеках; трудности в выписывании рецепта на льготное лекарственное обеспечение, особенно для сельских жителей; отсутствие на селе аптек, обслуживающих льготные категории населения; отсутствие в перечне льготных ЛС, иногда необходимых больному.

В связи с этим, одним из вариантов решения вопроса по улучшению лекарственного обеспечения социально незащищенных слоёв населения является предоставление льгот на ЛС не только в зависимости от состояния здоровья, но и материального благополучия.

#### **Библиографический список**

1. ДЛО: новая реальность рынка // *Фармацевтический вестник*. - 2005. - № 21 (384). - С. 1-4.
2. Тельнова, Е.А. Современный механизм дополнительного лекарственного обеспечения льготных категорий населения России / Е.А. Тельнова, Д.В. Пархоменко, Р.С. Скулкова // *Новая аптека*. - 2005. - № 4. - С. 6-7.
3. Юргель, Н. Дополнительное лекарственное обеспечение: первые версты на долгом пути / Н. Юргель // *Ремедиум*. - 2005. - № 4. - С. 6-7.

УДК 615.218.3:616-03:616-07

**О.В. Галихина, Р.С. Сафиуллин**

ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана», г. Казань  
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

### **Изучение потребительских предпочтений больных аллергическими заболеваниями в г. Казани**

В последние десятилетия аллергия стала одной из актуальных медико-социальных проблем. Среди населения промышленных регионов Российской Федерации показатель аллергической заболеваемости составляет от 15 до 35%, однако данные официальной статистики иногда в десятки раз ниже результатов, полученных при эпидемиологических исследованиях [1,2]. Эти факты свидетельствуют об отсутствии своевременного и адекватного лечения аллергических заболеваний (АЗ), а также о распространении самолечения, что повышает риск развития более тяжёлых форм аллергии.

Растущий уровень показателей аллергической заболеваемости в Республике Татарстан, как и в других регионах РФ, расширяющаяся номенклатура противоаллергических лекарственных средств (ПАЛС) и резкие перепады спроса на препараты данной группы в связи с выраженной сезонностью обострений аллергопатологий, а также ряд других факторов осложняют задачу аптечных учреждений по качественному лекарственному обеспечению аллергических больных.

Для изучения платёжеспособного спроса больных АЗ, а также их основных предпочтений при выборе лекарственных препаратов (ЛП) нами было проведено социологическое исследование в форме заочного анкетирования среди посетителей аптек г. Казани, приобретающих ПАЛС. В специально разработанной анкете потребителям предлагалось ответить на ряд вопросов, характеризующих их социально-демографическое положение, заболеваемость, потребительские предпочтения и требования к применяемым ПАЛС.

Анкетный опрос показал, что наиболее распространённым АЗ среди жителей г.Казани является аллергический ринит (удельный вес респондентов, отметивших данное заболевание – 32,6%), второе место разделяют крапивница (15,7%) и бронхиальная астма (15,4%), третьё – аллергический конъюнктивит (11,1%) и атопический дерматит (10,9%).

По данным нашего социологического опроса, аллергическими заболеваниями в РТ преимущественно страдает население активного трудоспособного возраста и подростки, что, в совокупности с устойчивой тенденцией к росту аллергической заболеваемости, составляет значимую социально-экономическую проблему для республики, т.к. ведёт к увеличению косвенных расходов (производственных потерь), связанных с потерей трудоспособности и отсутствием пациента на рабочем месте.

Среди опрошенных потребителей ПАЛС женщины составили 66,5%, мужчины – 33,5%; 78% имеют специальное среднее или высшее образование; 77% проживают в благоустроенной квартире; 90% являются жителями города. Самыми активными потребителями ПАЛС являются служащие (37,1% опрошенных аллергических

больных), значительны по численности ещё 3 социальные группы: рабочие (16,5%), пенсионеры (15,2%) и студенты (12,7%). 60,5% респондентов имеют низкий уровень доходов на 1 члена семьи, 36,2% – средний и только 3,3% – высокий. Большинство (85,5%) опрошенных потребителей готовы заплатить за ЛС для лечения АЗ всего до 100 руб. в месяц. При этом 91,1% респондентов приобретают ПАЛС за полную стоимость. Оценка потребителями степени важности отдельных характеристик приобретаемых ПАЛС по 3-х балльной шкале дала следующие результаты: цена (средняя оценка – 2,58) является третьим по значимости фактором, определяющим выбор потребителями ЛС, после эффективности (средняя оценка – 2,97) и безопасности (средняя оценка – 2,84). Поскольку большая часть опрошенных больных имеет низкий уровень доходов, то отсутствие материальных средств для адекватной медикаментозной терапии, повышает риск осложнения имеющихся АЗ и перехода их в более тяжёлую форму. По причине низкой цены наиболее востребованными у больных с АЗ являются блокаторы Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов 1 поколения (супрастин, тавегил, диазолин, кетотифен, димедрол и др.), которые имеют множество побочных явлений (седативный, центральный, холинолитический эффекты) и менее эффективны, чем препараты последующих поколений. Важными для потребителей являются и такие характеристики приобретаемых ЛС, как количество в упаковке (оценка – 2,36), дозировка (оценка – 2,31), вид лекарственной формы (оценка – 2,26). Основными причинами выбора ПАЛС для опрошенных потребителей являются назначение врача (отметили 60,1% респондентов) и рекомендации работника аптеки (30,7%).

Лекарственной формой выбора для всех потребителей ПАЛС, кроме больных бронхиальной астмой, являются таблетки, данную ЛФ отметили как предпочтительную 60,4% больных крапивницей, 57,8% – атопическим дерматитом, 53,5% – аллергическим ринитом, 51,3% – аллергическим конъюнктивитом. Больные бронхиальной астмой предпочитают принимать аэрозоли для ингаляций (68,9%) и таблетки (31,1%). На втором месте по популярности у больных аллергическим ринитом находятся капли в нос (26,3%) и назальный спрей (21,9%), у больных аллергическим конъюнктивитом – глазные капли (43,6%), у больных атопическим дерматитом – крем (39,5%) и мазь (31,6%). Для 60,1% потребителей ПАЛС наиболее удобной является частота приема ЛС 1 раз в сутки, для 22,2% – 2-3 раза в день.

Таким образом, поскольку самыми распространёнными АЗ в г.Казани являются аллергический ринит, крапивница и бронхиальная астма, аптечный ассортимент ПАЛС следует расширять за счёт препаратов для лечения данных заболеваний; с целью наиболее полного удовлетворения платёжеспособного спроса больных АЗ при формировании ассортимента необходимо учитывать ценовую доступность препаратов и закупать наиболее востребованные потребителями формы выпуска ПАЛС.

#### **Библиографический список**

1. Хаитов, Р.М. Эпидемиология аллергических заболеваний в России / Р.М. Хаитов, А.В. Богова, Н.И. Ильина // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 4-9.
2. Лютин, Е.И. К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний / Е.И. Лютин, Ф.К. Манеров // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 55-57.

УДК 615.218.3:616-03:616-07

**О.В. Галихина, Р.С. Сафиуллин**

ГУП «Медицинская техника и фармацевтика Татарстана», г. Казань  
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

### **Характеристика номенклатуры лекарственных препаратов для амбулаторного лечения аллергических заболеваний в Республике Татарстан**

Современная фармакотерапия аллергических заболеваний на амбулаторном этапе предусматривает использование лекарственных препаратов (ЛП) из трёх основных фармакологических групп: для симптоматического лечения аллергопатологий применяются антигистаминные препараты (АГП), для базовой фармакотерапии наиболее безопасными, поэтому более перспективными, являются топические глюкокортикостероиды (ГКС) и препараты кромоглициевой кислоты.

В 2004 г. на фармацевтическом рынке России было представлено 143 наименования АГП с учётом формы выпуска, 108 топических ГКС, 20 производных кромоглициевой кислоты. Рассчитанные индексы обновления ассортимента за 5 лет (2000-2005 гг.) составляют: по АГП – 0,38, по топическим ГКС – 0,22, по производным кромоглициевой кислоты – 0,15. При этом лишь 7 вновь зарегистрированных препаратов содержат 4 принципиально новые действующие вещества: фармакологически активный метаболит АГП дезлоратадин (эриус табл. и сироп), топический АГП левокабастин (гистимет глазные капли и назальный спрей), системный АГП меквитазин (прималан таблетки), ГКС для наружного применения алклометазон (афлодерм крем и мазь). Этот факт свидетельствует о том, что российский рынок противоаллергических лекарственных средств (ПАЛС) расширился не за счёт принципиально новых ЛП, позволяющих применять концептуально новые методики лечения, а за счёт дженериков.

На фармацевтическом рынке Республики Татарстан (РТ) фактически присутствуют 86 номенклатурных позиций АГП (или 60,1% официально зарегистрированных в РФ препаратов данной группы), 79 топических ГКС (73,1%) и 11 препаратов кромоглициевой кислоты (55%).

В результате дифференциации ассортимента ПАЛС в РТ по производителям установлено (рис. 1), что отечественной промышленностью выпускаются всего 26 АГП преимущественно 1 поколения (т.е. 30,2% от представленного на рынке РТ ассортимента АГП) и 21 препарат топических ГКС в основном для наружного применения (то есть 26,6%).

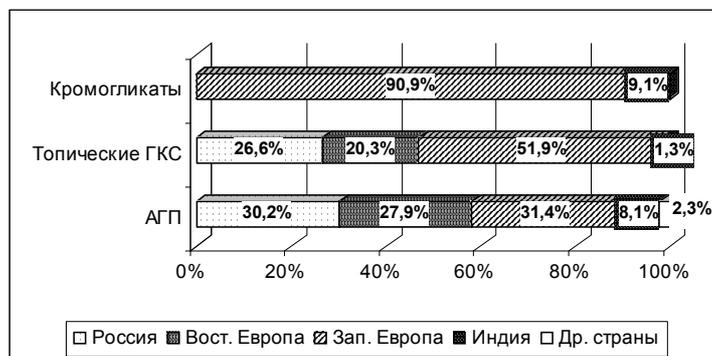


Рисунок 1 – Структура ассортимента ПАЛС на фармацевтическом рынке РТ по производственному признаку

Несмотря на увеличение числа российских предприятий, занимающихся выпуском противоастматических и антигистаминных препаратов, за период с 2001 по 2004 гг. объемы производства по данной группе ЛС в России уменьшились со 149,96 до 129,56 млн. упаковок, то есть на 13,6% [1].

Многие высокоэффективные ПАЛС в России вообще не производятся, это: фармакологически активные метаболиты АГП, кромогликаты, топические АГП, назальные и большинство ингаляционных лекарственных форм ГКС, АГП 2-го поколения (кроме лоратадина).

Необходимо отметить, что на фармацевтическом рынке РТ широко представлены высококачественные ЛП ведущих западноевропейских производителей: *AstraZeneca UK Ltd (Швеция)*, *Aventis Pharma (Германия, США)*, *GlaxoSmithKline (Великобритания)*, *Janssen Pharmaceutica N.V. (Бельгия)*, *Nycomed (Испания, Франция)*, *Novartis (Франция, Швейцария)*, *Schering-Plough (Бельгия, Италия)* и др.

Страны Западной Европы поставляют 90,9% представленных на рынке РТ препаратов кромоглициевой кислоты, 51,9% топических ГКС, 31,4% АГП, преимущественно 2-го и 3-го поколений, а также все АГП местного действия.

Менее качественные и более дешевые препараты, в основном дженерики, производятся в Индии, странах Восточной Европы (Болгария, Венгрия, Польша, Словения, Украина, Хорватия, Чехия).

Среди анализируемого ассортимента 19 наименований ЛП на рынке республики представлено синонимами лоратадина, которые предлагают 13 производителей из 7 стран. Далее по числу синонимов следуют беклометазон – 17, димедрол – 11, кромоглициевая кислота – 10 и кетотифен – 9 предложений.

С целью изучения розничного рынка препаратов, используемых для амбулаторного лечения АЗ, нами проанализированы показатели полноты и глубины ассортимента ПАЛС в 27 аптечных учреждениях РТ. В связи с сезонностью потребления ПАЛС данные показатели изучались в весенние и зимние месяцы. Установлено, что несмотря на меняющиеся в зависимости от сезона уровни потребления ПАЛС, в течение года мало изменяются полнота и глубина ассортимента данной группы препаратов в аптечных учреждениях региона, что косвенно может указывать на наличие неудовлетворенного спроса.

На основании исследования предложенной на фармацевтическом рынке РТ номенклатуры ПАЛС можно сделать вывод, что современная аллергология имеет на вооружении достаточно эффективные препараты для амбулаторного лечения АЗ. Для ЛП широкого спектра действия, к которым можно отнести большинство ПАЛС, стоимость является основным критерием выбора потребителем. В случае ингаляционных ГКС для конечного потребителя не важна стоимость препаратов, так как больные бронхиальной астмой получают их по бесплатным рецептам.

#### Библиографический список

1. Захарова, В. Региональный выпуск противоастматических и антигистаминных препаратов в 2004 году / В. Захарова, С. Романова // *Ремедиум*. - 2005 (Май). - С. 67.

УДК 615.214.31:339.138 (470.45)

Л.М. Ганичева

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### Маркетинговые исследования динамики рынка ноотропных препаратов в Волгоградской области

Фармакологическая коррекция интеллектуальных способностей человека становится объектом пристального внимания в наши дни. Вещества ноотропного действия широко используются в неврологии, а так же психиатрии и наркологии. Кроме того, в улучшении процессов запоминания, качества памяти возникает потребность у людей разных возрастных групп, что делает данную группу широко востребованной не только для больного, но и относительно здоровых пациентов. Целью нашего исследования явилось маркетинговое исследование динамики рынка ноотропных препаратов Волгоградского региона.

На Волгоградском рынке присутствует более десяти препаратов, которые выпускаются для энтерального применения преимущественно в таблетках и капсулах, в различных дозировках и с разным числом доз в упаковках (от 10 до 100 доз). Из числа российских производителей ноотропные препараты выпускают: «Ферейн» (Пирацетам), «Уфавитамины» (Пикамилон), Щелковский витаминный завод (Пантогам), «Биотики» (Глицин), «Мосхимфармпрепараты» (Глицин), «Фармакон» (Фенибут), «Акрихин» (Аминалон, Винпоцетин), Тюменский ХФЗ (Пирацетам), «Органика» (Пирацетам, Аминалон), Борисовский ХФЗ (Пирацетам), Обнинский завод (Винпоцетин), «ЭхоНПК» (Пикамилон), ЗАО «Вертекс» (Пирацетам), ЦНКБ (Пантогам), что составляет большую часть рынка ноотропных препаратов (табл. 1). Среди зарубежных фирм производство и поставки в Россию производят: Pliva/USB (ноотропил); Pharmachim/Balk (фезам); Gedeon Richter (кавинтон, винпоцетин); CSC Фармако (глиатилин); Олайне (фенибут); Белмед (фенибут).

Таблица 1 – Препараты ноотропного действия, представленные на Волгоградском рынке

Наименование	Дозировка, форма выпуска	Страна, фирма-производитель	Средняя цена 1-й дозы
Пикамилон	табл. 0,02 № 30 табл. 0,05 № 30	Россия: Эхо НПК, Уфавитамины, «Акрихин»	0,82
Пирацетам	табл. 0,2 № 6 табл. 0,4 № 10, 20, 60	Россия: Тюменский ХФЗ, «Органика», «Ферейн», Борисовский ХФЗ, ЗАО «Вертекс»	0,25
Фезам	капс. № 60	Pharmachim/Balk	1,51
Глиатилин	капс. 400 мг № 14	CSC/Фармако	34,10
Пантогам	табл. 0,25 № 50	Россия: Щелковский витаминный завод, ЦНКБ	0,45
Ноотропил	капс. 400 мг № 60 табл. 800 мг № 30 табл. 1200 мг № 20	Pliva/UCB	1,35
Глицин	табл. 0,1 № 50	Россия: «Биотики», Мосхимфармпрепараты	0,30
Аминалон	табл. 0,25 № 100	Россия: «Акрихин», «Органика»	0,36
Фенибут	табл. 0,25 № 20	«Олайне», «Фармакон», Белмедпрепараты	3,96
Кавинтон	табл. 5 мг № 50 табл. 10 мг № 30	Венгрия, «Геден Рихтер»	2,30
Винпоцетин	табл. 5 мг № 50	Россия: Обнинский ХФЗ, «Акрихин», «Северная звезда» Геден Рихтер	0,62

Динамика рынка ноотропных препаратов представлена в табл. 2.

Анализ средних цен в 2004 году на препараты, в пересчёте на одну дозу приёма, показал, что стоимость отечественных препаратов колеблется от 0,25 (пирацетам) до 0,82 коп. (пикамилон).

Стоимость препаратов, поставляемых по импорту, составляет от 1,35 руб. (ноотропил) до 34,10 руб. (глиатилин).

Таблица 2 – Динамика рынка в Волгоградском регионе препаратов ноотропного действия

Наименование	Продажи, тыс. руб.					Продажи, упак.				
	Доля рынка, %			Прирост, %		Доля рынка, %			Прирост, %	
	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2003 г.	2004 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2003 г.	2004 г.
Пикамилон	6,22	5,66	5,32	42	36	4,10	8,32	5,43	61	11
Пирацетам	11,72	8,56	6,88	13	14	27,80	34,67	22,36	1	10
Фезам	0,78	2,42	5,20	388	194	0,25	1,54	2,74	386	200
Глиатилин	3,82	6,61	8,98	164	94	0,06	0,24	0,24	157	85
Пантогам	5,81	5,32	3,53	40	9	0,68	1,16	0,62	34	-13
Ноотропил	15,21	12,64	8,4	3	-11	6,46	8,51	4,81	4	-9
Глицин	16,20	12,77	11,81	18	35	44,63	9,58	32,44	0	-2
Аминалон	2,42	2,19	1,82	41	20	3,18	5,82	4,20	45	21
Фенибут	2,47	1,94	3,44	23	133	0,25	0,52	0,66	58	127
Кавинтон	23,44	29,94	33,76	99	61	5,04	12,74	12,10	99	61
Винпоцетин	11,91	11,65	10,86	51	34	7,64	16,90	14,40	75	44
Итого:	100,00	100,00	100,00	56	44	100,00	100,00	100,00	43	34

В целом по исследуемому товарному ряду рынок имеет интенсивный прирост как в суммовом, так и в натуральном выражениях, темпы его прироста составили 44% в суммовом и 34% в натуральном показателях, что превышает темпы роста российского и регионального фармацевтического рынка в 2004 году (27%) и позволяет оценивать ситуацию как имеющую резервы для насыщения.

Наиболее высокие темпы прироста в денежном выражении отмечены для препаратов фезам, капс (194%), фенибут, таб. (133%), глиатилин, капс. (94%).

При этом доля рынка названных препаратов в суммовом выражении выросла незначительно и составила от 8,98% (для глиатилина) до 3,44% (для фенибута).

В натуральных показателях наиболее высокий прирост продаж отмечен для препаратов фезам (200), фенибут, таб. (127%), глиатилин, капс. (85%). Вместе с тем, доля рынка для этих препаратов составила от 2,74% (фезам, капс.) до 0,24% (глиатилин).

Данные о высоких темпах прироста продаж в суммовом и натуральном показателях при невысокой доле рынка позволяют определить этап жизненного цикла названных препаратов как этап роста. Растущая доля рынка этих препаратов позволяет предполагать наличие благоприятных перспектив рынка для названных лекарственных средств.

Наиболее высокую долю рынка в 2004 году в суммовом и натуральном показателях занимали кавинтон (33,76 и 12,1%), глицин (11,81 и 32,44%), винпоцетин (10,86 и 14,4%) и пирацетам (6,88 и 22,36%), соответственно. Однако темпы роста продаж этих препаратов были невысокими, или даже имели некоторое снижение, что характеризует стадию жизненного цикла названных препаратов как этап зрелости.

Препараты пикамилон таб., ноотропил таб., капс., аминалон таб., пантогам таб., занимают умеренную долю рынка как в суммовом, так и в натуральном показателях: 5,32 и 5,43%; 8,4 и 4,8%; 1,82 и 4,2%; 3,53 и 0,62% соответственно. Темпы прироста продаж этих препаратов также были невысокими или имели снижение. Такая ситуация может быть оценена для перечисленных препаратов как фаза насыщения, за которой возможна фаза спада.

Таким образом, выявленные тенденции развития рынка ноотропных препаратов показали наличие широкого ассортимента лекарственных средств как отечественного, так и зарубежного производства, однако, вместе с тем, рынок продолжает насыщаться, что характеризует в целом группу как пользующуюся растущим спросом. Вместе с тем, данную ситуацию можно рассматривать как благоприятную для представления на рынке новых лекарственных средств ноотропного действия.

#### Библиографический список

1. Васнецова, О.А. Фармацевтический рынок и маркетинговые исследования / О.А. Васнецова // Новая аптека. – 1999. - № 1. - С. 7-19.
2. Лагунова, А. Лекарство как рыночная продуктовая категория. Жизненный цикл лекарственного препарата / А. Лагунова, А. Краснокутский // Состояние и развитие фармацевтического рынка России: «Дайджест-Клуб» журнала «Экономический вестник фармации». – 1999. - С. 97-106.
3. Березин, И.С. Маркетинговый анализ. Принципы и практика. Российский опыт / И.С. Березин. – М.: Изд-во ЭСКМО, 2002. – С. 20-49.
4. Ковалев, Г.В. Ноотропные средства / Г.В. Ковалев. - Волгоград: Ниж.Волж. книжное изд-во, 1990. – 368 с.

УДК 614.27:668.5 (470.324)

В.В. Гацан, Е.В. Болдырева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анализ ассортимента косметических средств, предложенных предприятиями оптовой торговли Воронежской области

Большой интерес к сравнительно новому каналу сбыта своей продукции – аптекам – проявляют производители косметических товаров. При этом крупные фирмы-производители практически никогда не имеют дела напрямую с розничным звеном. Обычная практика в этой области – заключение контрактов с крупными дистрибьюторами. Роль последних в этом процессе очень велика: именно они имеют налаженные контакты с аптеками и развитую логистическую структуру, что даёт возможность доставки товаров в аптечные организации в нужном количестве практически в любое время и с любой периодичностью. При планировании ассортимента компании-дистрибьюторы разрабатывают сбалансированный портфель косметических продуктов, адаптированный именно для аптек [1].

Результаты анализа ассортимента косметических средств, предложенных предприятиями оптовой торговли, необходимы для последующего исследования наличия в аптеках и потребления методом экспертных оценок изучения потребительских предпочтений и изыскания путей их полного удовлетворения.

С этой целью проведён анализ ассортимента косметических средств, предложенных предприятиями оптовой торговли на фармацевтический рынок Воронежской области.

В результате исследований был выявлен 21 основной поставщик косметических средств. Наиболее широкий ассортимент косметической продукции имеют дистрибьюторы: «Новый Шарм», «Бифарм», «Протек», «Арал-Плюс», «Катрен», «Надежда-Фарма», «СИА» и др.

На основании результатов исследования установлено, что на региональном фармацевтическом рынке представлено примерно 3000 наименований косметических средств. Анализ ассортимента косметических средств по странам-производителям показал, что 1127 наименований представлены отечественными фирмами, а 1832 – зарубежными, что составляет 38 и 62% соответственно. Среди производителей зарубежных стран лидирует Франция – 36%, что на 2% меньше, чем у производителей России. США предлагает 9% анализируемых средств, Германия – 5%, Словения – 2,7%. Также представлены косметические средства производства Великобритании, Израиля, Италии, Польши, Китая и Японии. Из косметических средств зарубежного производства наиболее низкую стоимость имеет паста зубная «Коридент Минти» (KRKA, Словения) – 20,88 руб., что в 5,6 раза превышает стоимость отечественного средства (мыло цветочное – 3,7 руб.). Самым дорогим из зарубежных средств является «Козранс», ночной крем от старения кожи («LIERAC», Франция), а из отечественных – косметическое средство компании «CREOM» – 840 руб.

В результате исследования было выявлено 108 фирм-производителей косметических средств. Хотя анализ ассортимента по странам-производителям показал, что только 38% ассортимента представлен отечественной продукцией, доля отечественных фирм составляет 52%, а зарубежных – 48%. Основные производители и их доля в ассортименте КС представлены в табл. 1. Доля ассортимента других фирм составляет менее 2%.

Таблица 1 – Основные производители, представленные на региональном рынке косметических средств

Фирма	Страна	Количество наименований	Доля ассортимента, %
Lierac	Франция	104	3,5
Vichy	Франция	95	3,2
Venus	Франция	95	3,2
Гелиос	Россия	90	3,0
L'Oreale	Франция	84	2,8
KRKA	Словения	81	2,7
Avene	Франция	75	2,5
Klorane	Франция	75	2,5
Мишель СМ	Россия	75	2,5
Phytosolba	Франция	71	2,4
Флоресан	Россия	70	2,3
Galenic	Франция	65	2,2

Таким образом, явными лидерами рынка косметических средств являются фирмы «Lierac», «Vichy» и «Venus». Среди отечественных фирм-производителей весомую долю в ассортименте имеют «Гелиос», «Мишель СМ» и «Флоресан».

Полученные результаты данного анализа будут в дальнейшем использоваться для исследования ассортимента косметических средств в аптечных организациях Воронежской области и потребления косметических средств методом экспертных оценок, изучения потребительских предпочтений и изыскания путей их полного удовлетворения.

#### Библиографический список

1. Смирнова, О.А. Косметики в аптеках становятся все больше / О.А. Смирнова // Фармацевтический вестник. - 2004. - № 36. - С. 39.

УДК 614.27:615.838:616.831-001

**В.В. Гацан, О.Н. Садовская**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Лекарственное обеспечение санаторно-курортных больных с нейротравмами

Решение вопросов оптимизации лекарственного обеспечения посттравматических неврологических больных (ПНБ) при санаторно-курортном лечении (СКЛ) в различных регионах РФ требует определённого подхода. Проведена типологизация динамических свойств климатических особенностей рекреационных местностей, анализ наличия природных ресурсов, их структурной неоднородности, экологической специфики, изучены характеристики здравниц различной подчиненности (государственной, ведомственной, профсоюзной, акционерной), занимающихся лечением и профилактикой пациентов с посттравматическими заболеваниями нервной системы (ПЗНС).

Собрана информация о наличии аптек, штатной численности фармацевтического персонала на примере санаторно-курортных учреждений Южного федерального округа (СКУ ЮФО), занимающихся лечением ПНБ. Для выявления особенностей лекарственной терапии, анализировались данные историй болезни. С помощью метода экспертных оценок и VEN-анализа была отобрана номенклатура лекарственных средств (ЛС), необходимая для лечения ПЗНС на курорте, рассчитан удельный вес ЛС по фармакотерапевтическим группам (ФТГ), определена потребность в ЛС, составлен формулярный справочник, содержащий базовую информацию о ЛС, применяемых в практике ПЗНС на всех этапах оказания медицинской помощи (догоспитальном, стационарном, амбулаторном, реабилитационном).

Учитывая инфляционные процессы, анализировались процентные соотношения объёмов (в стоимостном выражении) жизненно важных (V), необходимых (E) и вспомогательных (N) препаратов. Отмечены качественные изменения перечня ЛС, закупаемых СКУ в сторону увеличения доли жизненно важных препаратов. Динамика объёма закупок (в процентном соотношении к общей стоимости закупаемых лекарств) за 2000-2005 гг. показала, что доля для жизненно важных (V) препаратов увеличилась с 34,1 до 47,9%; для необходимых (E) уменьшилась с 43,3 до 34,0%; вспомогательных (N) – с 22,6 до 18,1%.

Анализ используемого ассортимента при базисной терапии ПЗНС показал, что во врачебных назначениях присутствуют препараты 36 ФТГ, из них лекарственные препараты (ЛП) психофармакологического действия (ПФД) представлены 6 ФТГ: нейрометаболические стимуляторы (8,24), седативные средства (7,51), антидепрессанты (3,46), нейролептики (2,57), транквилизаторы (2,03), психостимуляторы (1,78). Группа нормотимиков практически не использовалась. Комплексная патогенетическая фармакотерапия включает симптоматическое лечение. Наибольший удельный вес имеют группы анальгезирующих (9,55) и спазмолитических средств (8,63), противовоспалительные (8,22), антибиотики (5,24), слабительные (3,48), ферментные (3,35) и витаминные препараты (2,26).

На основе изучения ассортимента по частоте назначения установлено, что чаще других в группе V, назначались ЛС: пирасетам (5,6%), глицин (5,5%), кавинтон (5,4%), эмоксипин (5,3%), валокордин (5,2%), пиридоксин (5,0%), циннаризин (4,9%), кеторол (4,5%), лидаза (4,4%), седальгин (4,2%), диклофенак (3,9%), валериана (3,8%), левомеколь (3,5%), пентоксифиллин (3,3%), трамадол (3,2%), феназепам (3,1%), эглонил (2,7%), реланиум (2,4%), цефотаксим (1,9%), хондроксид (1,8%), амитриптилин (1,6%), милдронат (1,5%), баклофен (1,4%), сеннаде (1,3%), церебролизин (1,3%), пикамилон (1,3%), энцефабол (1,2%), мексидол (1,1%), мильгамма (0,7%), бетасерк (0,5%), нейромидин (0,2%). Существенное влияние на частоту назначения в группах антидепрессантов, ноотропных, снотворных и витаминных препаратов оказывала цена. Отмечено, что в 2,7% врачебных назначений присутствуют биологически активные добавки (БАД) отечественного производства, влияющие на процессы тканевого обмена: гинкго билоба, виардо, тыквеол, артровит и др. Для формирования ассортиментной политики аптек СКУ, были выделены ЛП 1-ого и 2-ого ряда – препараты выбора. Частота потребления препаратов не всегда соответствует действующим стандартам (протоколам) диагностики и лечения ПЗНС. Оценка перечней ЛС, используемых для лечения ПЗНС в СКУ ЮФО, на предмет их соответствия формулярным спискам и современным нормативным документам определяющим тактику лечения данной нозологии, показала, что используются 89% ЛС входящих в формуляр, но при этом соответствие назначаемых ЛС базисной фармакотерапии характеризуется более низкими показателями до 46%, что связано с отсутствием многих ЛС в фор-

мулярах СКУ. Лекарственные формы назначались в основном заводского изготовления – 87% (чаще всего таблетки, капсулы, мази, ампулы), доля ЛС экстемпорального изготовления составила 13% (растворы, мази, порошки). Исследование послужило подготовкой рекомендаций для врачей по эффективному и полному использованию жизненно важных препаратов и созданию формуляра для лечения ПЗНС. Реальным резервом повышения эффективности фармакотерапии ПЗНС является более четкое соответствие применяемых ЛС формулярным спискам СКУ и оперативность включения в них современных ЛС.

На основании разработанных нами критериев оценки фармакотерапии были получены следующие данные: в 22,3% случаев не соблюдался режим дозирования ЛС, в 21,5% назначались нежелательные комбинации ЛП, в 21,2% не проводился контроль безопасности фармакотерапии, в 18,5% выбор ЛП можно оценить как нерациональный, в 12,3% имелись необоснованные назначения ЛС, в 4,2% имело место неправильное оформление медикаментозных назначений, что могло также повлиять на эффективность и безопасность фармакотерапии. В результате исследования разработана программа оптимизации фармакотерапии в СКУ, включающая оценку использования различных групп ЛП, ограничение назначения сильнодействующих препаратов и препаратов резерва, усовершенствование мер организационного характера, в том числе регламентирующих оформление документации аптеки СКУ. Создана электронная база данных по применению лекарственных средств и автоматизированная программа «Формуляр СКУ с указанием уровней доказательности и эффективности лекарственных средств, используемых для лечения ПНБ».

Анализ средних затрат на 1 пролеченного больного показал, что затраты составили от 59,76 до 762,90 руб. (цены 2005 г.); средние затраты на 1 койко-день – 25,14 руб.

Нами рассчитана «стоимость заболевания» травматической болезнью нервной системы (прямые затраты на лекарственную терапию).

Анализ структуры больных с ПЗНС выявил, что на долю боевых нейротравм из всего числа военных поражений приходится свыше 65%. Черепно-мозговые травмы, позвоночно-спинномозговые повреждения обусловлены большой их распространённостью, инвалидизацией и высокой смертностью. Повреждения периферических нервов остаются одной из частых причин нарушения функций опорно-двигательного аппарата. В настоящее время преобладают сочетанные повреждения нервов. Динамика роста ПЗНС требует организации в СКУ специализированных отделений, совершенствования уровня сервиса и обеспечения современного комплексного лечения и рациональной фармакотерапии. Частота последствий даже лёгкой нейротравмы превышает 85%, причём у 62% больных они влекут за собой снижение трудоспособности, а у 11,5% приводят к развитию инвалидизации в трудоспособном возрасте. Основной контингент больных – мужчины трудоспособного возраста от 19 до 55 лет. При поступлении 79% пациентов имели инвалидность. Инвалидами I группы являлись 52,9%, II группы – 36,8%, III группы – 10,3%. С причиной инвалидности «общее заболевание» – 26,5%, «трудовое увечье» и «профессиональное заболевание» – 44,4%, «заболевание, связанное с пребыванием на фронте» и «заболевание, ранение (контузия, увечье), полученное при выполнении обязанностей воинской службы» – 22,1%, «инвалидность с детства» – 7%. Незаконченное среднее образование получили – 2,7% больных, среднее – 21,2%, среднеспециальное – 30,8%, незаконченное высшее – 10,6%, высшее – 34,7%. Имеют основную профессию и работают 17,4% инвалидов (из них 2% индивидуальные предприниматели), имеют основную профессию и не работают 70,9%, не имеют основной профессии и не работают 11,7%. В ходе исследований прослеживается прямая зависимость между причиной инвалидности и социальной адаптацией людей с ограниченными возможностями. Отсутствие основной работы, даже при среднем уровне образования у пациентов, указывает на их более низкий реабилитационный потенциал и качество жизни по сравнению с адаптированными пациентами. В специализированных отделениях СКУ направляются больные с остаточными явлениями травм нервной системы или с ПЗНС. Для контингента больных до 40 лет была разработана *Программа реабилитации молодежи с ПЗНС*.

Таким образом, вышеизложенный подход в решении вопросов лекарственного обеспечения пациентов позволяет более точно рассчитать и изучить спрос и потребление лекарственных препаратов с учётом специфики и уровня заболеваемости ПЗНС населения РФ.

#### **Библиографический список**

1. Балабанов, И.Т. Основы финансового менеджмента: Учебное пособие / И.Т. Балабанов. - М.: Финансы и статистика, 1997. - 480 с.
2. Борисов, В.А. Рационализация управления процессом реабилитации больных в санатории на базе компьютерных технологий / В.А. Борисов // Вопросы курортологии. - 1999. - № 2. - С. 35-39.
3. Ветитнев, А.М. Об особенностях маркетинга санаторно-курортных учреждений / А.М. Ветитнев // Вопросы курортологии. - 1998. - № 2. - С. 41-43.

УДК 615:351.755 (571.53)

Л.Н. Геллер, А.А. Будревич

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### Организация и регулирование лекарственного обеспечения льготных категорий граждан Иркутской области

Одним из приоритетов государственной политики в области лекарственной помощи населению является гарантированное медикаментозное обеспечение населения при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях. Лекарственное обеспечение населения, имеющего право получать её бесплатно или на льготных условиях, остаётся сложной проблемой. Частью программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО), действующей на территории Российской Федерации и Иркутской области является обеспечение необходимыми лекарственными средствами (ЛС) отдельных категорий граждан, имеющих право на льготы.

Основными задачами в области охраны здоровья являются улучшение качества и обеспечение доступности медицинской и фармацевтической помощи, реализация федеральных и целевых программ, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, создание экономических и социальных условий, способствующих снижению распространённости и уменьшению влияния на человека факторов риска.

Под фармацевтической помощью (ФП) подразумевается система лекарственного, информационного и организационно-методического обеспечения индивидуализированной фармакотерапии определённых заболеваний. К основным принципам ФП относятся следующие:

- индивидуальный подход к пациенту;
- постоянное взаимодействие фармацевтического работника с пациентом и его врачом в ходе фармакотерапии соответствующего заболевания рецептурными и безрецептурными ЛС;
- систематическое повышение уровня знаний фармацевтического работника в области фармакотерапии конкретного заболевания, информации о ЛС, психологии общения, развития рынка ЛС;
- соблюдение профессиональной этики и конфиденциальность;
- стандартизация и контроль.

Программа ДЛО осуществляется в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) и в соответствии с *Программой государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2005 г.*, утверждённой Постановлением Правительства РФ от 26.11.2004 № 690. Это сложная и многоплановая работа, в которой принимают участие федеральные и региональные органы законодательной и исполнительной власти, субъекты фармацевтического рынка (производители ЛС, дистрибьюторы, аптечные и лечебно-профилактические учреждения) и ряд других предприятий и организаций, задействованных в оказании медицинской и лекарственной помощи. Средства на обеспечение граждан необходимыми ЛС направляются из Министерства финансов РФ в Федеральный фонд ОМС, далее в виде субвенций они поступают в территориальные фонды ОМС, которые осуществляют перечисление средств уполномоченной фармацевтической организации (дистрибьютору). Последние, в свою очередь, на конкретной территории взаимодействуют с аптечными учреждениями или страховой медицинской организацией (при прохождении конкурсного отбора в установленном порядке) по вопросам финансирования.

Основной социальной задачей России на сегодняшний день является повышение доступности ФП. Программным документом в этой области является Федеральный закон РФ от 17.07.1999 № 178-ФЗ «*О государственной социальной помощи*». В соответствии с данным нормативным актом за счёт средств бюджета Российской Федерации, бесплатно обеспечиваются ЛС следующие категории граждан:

- инвалиды и участники Великой Отечественной войны;
- ветераны боевых действий;
- военнослужащие, проходившие в период Великой Отечественной войны военную службу в воинских частях, учреждениях, военно-учебных заведениях, не входивших в состав действующей армии;
- лица, работавшие в период Великой Отечественной войны на объектах противовоздушной обороны, строительстве оборонительных сооружений и других военных объектах;
- лица, награжденные знаком «*Жителю блокадного Ленинграда*»;
- члены семей погибших (умерших) инвалидов и участников Великой Отечественной войны, ветеранов боевых действий;
- инвалиды всех групп;
- дети инвалиды;
- граждане, подвергшиеся воздействию радиации на Чернобыльской АЭС, Семипалатинском полигоне и пр.

Одним из современных направлений в стратегии управления отечественным здравоохранением является переориентирование системы медико-социальной помощи на обязательное и добровольное медицинское страхование, перевод медицинской помощи в экономическую категорию – медицинские услуги, введение новых методов финансового менеджмента в поддержании и организации систем здравоохранения.

Согласно постановлению Правительства от 23.03.2005 № 154 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2004 № 864» реализация программы ДЛО в 2005 году осуществляется без участия страховых медицинских организаций. В последующем планируется участие в ДЛО и страховщиков, имеющих соответствующие лицензии и прошедших конкурсный отбор в установленном порядке.

Взаимодействие участников федеральной программы ДЛО: территориальных фондов ОМС, страховых медицинских организаций, уполномоченных фармацевтических организаций, лечебно-профилактических учреждений, аптек, производителей ЛС и организация снабжения и доставки ЛС представлены на схеме (рис. 1).

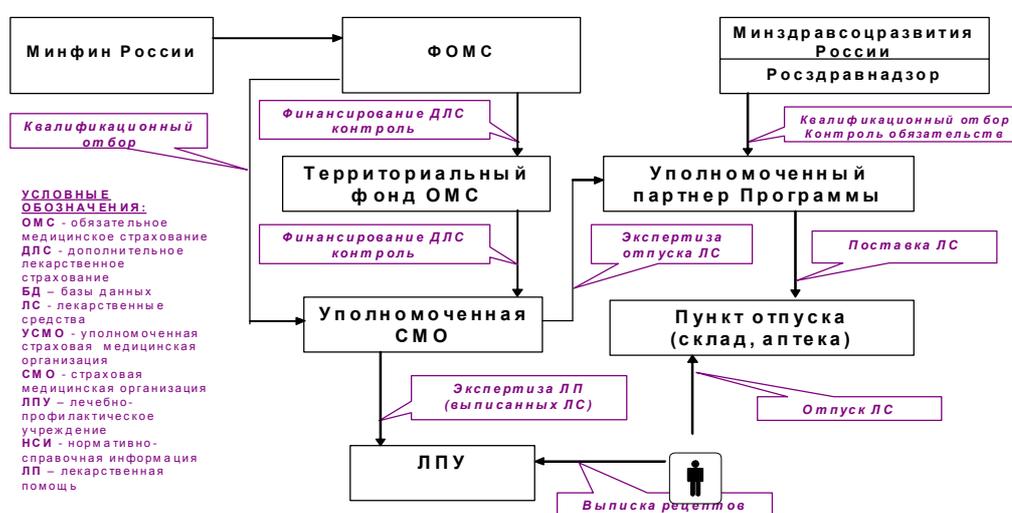


Рисунок 1 – Схема взаимодействия участников региональной программы ДЛО

Отныне при обращении в медицинское учреждение за получением рецепта, гражданин, имеющий право на бесплатное или льготное получение необходимых ЛС предъявляет следующие документы:

- документ, удостоверяющий личность;
- документ, подтверждающий право на получение набора социальных услуг;
- страховой медицинский полис обязательного медицинского страхования (при его наличии).

Врач медицинского учреждения производит выписку ЛС на рецептурных бланках установленного образца, в рамках Перечня ЛС, утверждённого приказами Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Минздравсоцразвития) от 02.12.2004 № 296 «Об утверждении перечня лекарственных средств», от 24.12.2004 № 321 «О внесении изменений и дополнений в приказ Минздравсоцразвития России от 02.12.2004 № 296» и от 31.03.2005 № 245 «О внесении изменений в Перечень лекарственных средств». За получением ЛС по рецепту врача (фельдшера) гражданин обращается в аптечное учреждение, работающее в системе ДЛО.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 № 257 и письмом Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ (Росздравнадзора) от 20.05.2005 № 014-22605 ЛС выписывается по международному непатентованному наименованию в соответствии с Перечнем ЛС. При этом каждому ЛС соответствует определенный код и цена, что позволяет упорядочить работу лечебно-профилактических учреждений, способствует более рациональному использованию государственных средств по обеспечению ЛС льготных категорий граждан, повышению качества их назначения. Учитывая важность соотношения цены и эффективности ЛС, из бюджета необходимо выделять средства только на те ЛС, которые принесут наибольшую удовлетворённость пациенту.

В последнее время наблюдается постепенное повышение степени удовлетворения потребности в ЛС, что объясняется целым комплексом разработанных и реализуемых мер:

- государственная регистрация цен производителей на ЛС;
- введение нового порядка лицензирования предприятий оптовой торговли;
- организации и усиление контроля за рациональным назначением льготных и бесплатных ЛС и расходом бюджетных средств на эти цели;
- совершенствование системы закупок ЛС.

Важными средствами улучшения положения с обеспечением льготных категорий граждан являются привлечение внебюджетных источников финансирования и дальнейшее развитие и реформирование системы ОМС.

В настоящее время в Иркутской области проживает 2 млн. 411 тыс. 221 человек, из них имеют право на получение социальных льгот 215 тыс. 862 человека.

Для оперативного лекарственного обеспечения льготников и облегчения работы врачей и фармацевтических работников в новых условиях Территориальным фондом ОМС граждан Иркутской области совместно с *Медицинским информационным вычислительным центром* разработаны и внедрены следующие компьютерные программы:

- Программа «Поиск» – позволяющая всем участникам ДЛЮ проверить право обратившегося гражданина на льготу. Программа установлена во всех медицинских учреждениях области и дополнительно расположена на сервере ТФОМС, что даёт возможность просмотра данных в режиме реального времени.
- Программный комплекс «Поликлиника» – существенно доработан, изменения позволили автоматизировать выписку льготных рецептов, и, тем самым, сократить время ожидания пациентов. Программа выполняет печать рецепта на бланке установленного образца, обеспечивает строгий учёт выписанных льготных рецептов и формирует реестры для уполномоченной фармацевтической организации и страховых медицинских организаций.
- Программа «Обработка реестров» позволяет ТФОМС проводить обработку полученных реестров от уполномоченной фармацевтической организации с составлением акта экспертизы счёта, составлять отчётные формы и своевременно вести учёт рецептов по счетам.
- Разработаны программы ведения справочников медицинских учреждений и регистра врачей, имеющих право на выписку льготных рецептов.

Данные направления функционируют в режиме реального времени и жёстко взаимосвязаны между собой, что позволяет специалистам оперативно сводить необходимые данные и быть максимально информированными о ходе реализации программы ДЛЮ.

Основными направлениями деятельности по дальнейшему улучшению качества ФП, как свидетельствуют проведённые нами исследования, являются:

- совершенствование нормативно-правовой базы по лекарственному обеспечению;
- разработка правил формирования *Перечня жизненно необходимых и важнейших ЛС* с учётом терапевтической аналоговой замены;
- создание *Перечней ЛС* по отдельным нозологическим формам заболеваний с указанием референтных цен;
- разработка методических подходов к дополнению и исключению из *Перечня соответствующих ЛС*;
- экспертная оценка применяемых схем лечения при определенных заболеваниях, обоснование типовых схем (стандартов) лечения;
- подготовка рекомендаций для субъектов РФ по разработке и утверждению территориальных стандартов, регулирующих потребление ЛС населением;
- фармакоэкономический анализ рациональных схем (стандартов) лечения, моделирование оптимального соотношения между затратами на лекарственное обеспечение и достигаемым терапевтическим эффектом;
- разработка базового списка ЛС, подлежащих централизованной закупке за счёт бюджетных средств и медицинских страховых фондов;
- разработка информационно-управленческих автоматизированных систем, позволяющих осуществлять эффективное назначение и контроль за рациональным использованием финансов и ЛС.

#### **Библиографический список**

1. Опыт реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения на региональном уровне / Н.Н. Абашин, А.А. Будревич, С.А. Смирнова, С.В. Шойко // *О медицинском страховании*. – 2005. - № 14. – С. 99-102.
2. Геллер, Л.Н. Стратегия управления лекарственным обеспечением декретированных групп населения на современном этапе / Л.Н. Геллер, А.А. Будревич // *Сибирский медицинский журнал*. – 2005. - № 7. – С. 85-92.

3. *Фармацевтическая помощь: термин и понятие / Н.Б. Дремова, А.И. Овод, Э. Коржавых, Т.М. Литвинова // Фармация. – 2005. - № 2. – С. 37-45.*
4. *Федотова, О. Первые итоги монетизации: цифры и комментарии / О. Федотова // Российские аптеки. – 2005. - № 6. – С. 4-8.*
5. *Обеспечение лекарственными средствами отдельных категорий граждан в системе ОМС Иркутской области / С.В. Шойко, Н.Н. Абашин, С.А. Смирнова, А.А. Будревич // Актуальные проблемы охраны здоровья населения и организации здравоохранения в условиях ОМС: Сб. науч. статей межрегион. науч.-практ. конф. – М., 2005. – С. 42-45.*

УДК 615.225.2:542.978:615.1:339.175:347.731

**Л.Н. Геллер, А.В. Гайкалов, Г.Г. Раднаев, В.А. Гайкалов**

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### **Фармакоэкономические аспекты использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (на примере г. Ангарска)**

Выбор препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), относящихся к классу ингибиторов АПФ велик. Ситуация усложняется тем, что прямые сравнительные испытания различных препаратов данного класса немногочисленны. Поэтому проблема выбора препаратов данной группы является актуальной.

Целью работы явилось изучение современного состояния использования ингибиторов АПФ для лечения АГ и ХСН, а также разработка моделей фармакоэкономического анализа современных технологий лечения АГ и ХСН препаратами данного класса.

Была проанализирована заболеваемость населения г. Ангарска за период 2000-2005 гг. Изучен ассортимент лекарственных средств из класса ингибиторов АПФ, представленных на локальном фармацевтическом рынке основными фармацевтическими дистрибьюторами. Проведено социологическое исследование больных АГ (посетителей аптек), наличие АГ у больных подтверждалось измерением АД. Было проведено фармакоэкономическое моделирование технологий лечения АГ с использованием Марковских процессов методом затрат/эффективность. Разработка моделей проводилась с использованием программы *Treeage pro 2004*.

В результате работы была разработана математическая регрессионная модель краткосрочного прогноза заболеваемости АГ. Рассчитанные прогностические значения уровня заболеваемости АГ на 2005 г. составили 58,87-59,70, на 2006 г. – 60,55 случаев на 1000 взрослого населения.

Ассортимент лекарственных средств (ЛС) из класса ингибиторов АПФ, представленных на локальном фармацевтическом рынке составил 47 торговых наименований, среди которых наиболее широко встречаются ЛС с лекарственными веществами: эналаприлом (48,9%) и каптоприлом (31,9%). Преобладают зарубежные ЛС, занимающие 65,8% всего ассортимента.

В социологическом исследовании приняло участие 112 больных АГ, принимающих ЛС ингибиторов АПФ. Наиболее часто больные для лечения АГ используют ЛС эналаприла – 85,7%. Ингибиторы АПФ чаще всего назначаются врачами – 94,3% случаев. Среди опрошенных больных 65,7% не имеют возможность приобретать дорогостоящие ЛС из класса ингибиторов АПФ стоимостью более 300 руб/мес.

Разработаны 4 Марковских модели для оценки медикаментозной терапии АГ и ХСН. В результате моделирования определена стоимость лечения АГ препаратами ингибиторов АПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприл) на длительный период (до 10 лет) с учётом стоимости медикаментозной терапии.

Лечение АГ эналаприлом более предпочтительно при стоимости месячного курса менее 6,1 у.е., при любых изменениях стоимости лизиноприла в пределах от 7,0 до 12,0 у.е. Лечение каптоприлом становится более выгодным при стоимости месячного курса эналаприла более 7,5 у.е. и лизиноприла – 8,2 у.е. Применение лизиноприла по сравнению с эналаприлом становится оправданным лишь в случае стоимости госпитализации более 326,8 у.е.

Моделирование так же показало, что использование спиронолактона в дозах 25 мг для лечения ХСН III-IV степени, является не только клинически эффективной, но и экономически выгодной стратегией по сравнению со стандартной терапией ингибиторами АПФ. Экономия на одного больного, в этом случае, составляет 33,68 у.е./год.

В ходе исследования разработаны графики стратегии выбора медикаментозной терапии АГ ингибиторами АПФ в зависимости от конъюнктуры цен на фармацевтическом рынке и затрат на медицинские услуги (рис. 1, 2).

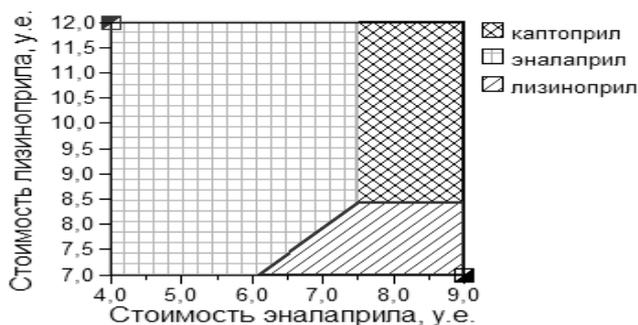


Рисунок 1 – Анализ чувствительности по стоимости месячного курса эналаприла и лизиноприла

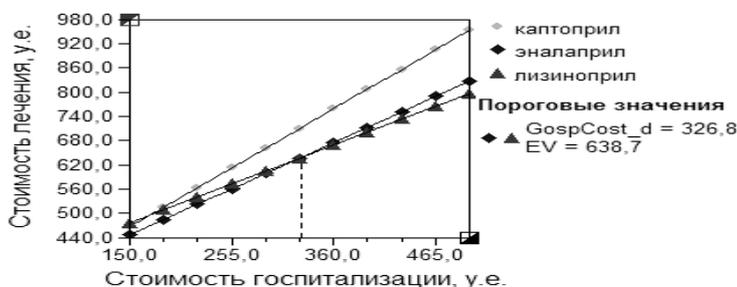


Рисунок 2 – Анализ чувствительности по стоимости госпитализации

Результаты полученных исследований свидетельствуют о целесообразности разработки моделей фармако-экономического анализа современных технологий лечения АГ и ХСН и направлены на повышение качества медикаментозной терапии АГ и ХСН населения данной территории.

#### Библиографический список

1. Рудакова, А.В. Лизиноприл в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: фармакоэкономические аспекты / А.В. Рудакова // Клиническая геронтология. – 2003. – Т. 9, № 7. – С. 54-58.
2. Дремова, Н.Б. Статистический анализ и регрессионное моделирование потребления медицинских товаров / Н.Б. Дремова // Фармация. – 1992. – Т. 41, № 2. – С. 15-19.
3. Захаревич, О.А. Анализ минимизации затрат и "затраты–эффективность" лечения больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией / О.А. Захаревич, М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2001. – № 2. – С. 27–29.
4. Barry M. Cost effectiveness of beta blocker therapy for patients with chronic severe heart failure in Ireland / IMJ. – 2002. – Vol. 95, № 6. – P. 174–177.
5. Tilson L., McGowan B., Ryan M., Barry M. Cost-effectiveness of spironolactone in patients with severe heart failure / JJMS. – 2003. – Vol. 172, № 2. – P. 70-72.

УДК 615.1:339.175:347.731(571.53):338.246.025

Л.Н. Геллер, Т.В. Гребнева

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### Регулирование сферы обращения лекарственных средств на региональном фармацевтическом рынке

Новая общественная система России включает как становление рыночно-экономических отношений, так и формирование модели федерализма. В сложившихся условиях одним из центральных становится вопрос соци-

альной политики. Каждый житель России наделён соответствующими правами, из которых право на жизнь и здоровье относятся к неотъемлемым и фундаментальным.

Принятие двух основополагающих законов («*Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан*», «*Закон о медицинском страховании граждан Российской Федерации*») ознаменовало создание механизма законодательного регулирования системы охраны здоровья граждан [3].

Неотъемлемой составной частью здравоохранения является фармация. Современный фармацевтический рынок неизбежно подчиняется законам и механизмам товарно-денежных отношений. В период становления рыночных отношений в России фармацевтический рынок претерпел много изменений. Данные изменения сыграли как положительную, так и отрицательную роль в его развитии. По состоянию на 1 января 2005 г структура фармацевтического рынка Иркутской области была представлена 1070 фармацевтическими организациями, в том числе 56,7% – государственной формы собственности, среди которых в области насчитывается 380 аптек, из них 212 аптек (55,8%) имеют государственную и муниципальную форму собственности. Функционирование аптечных организаций различных форм собственности является положительным моментом и способствует повышению качества фармацевтической помощи. В последнее время наблюдается тенденция развития аптечных сетей. Среди отрицательных явлений развития локального фармацевтического рынка следует отметить: 1. фирменную монополию на производство лекарственных средств (ЛС); 2. систему работы с врачами по продвижению препаратов фирмы на рынок и т.п. [1]; 3. фальсификация ЛС; 4. недобросовестную и неэтичную конкуренцию на уровне производства, оптового и розничного звена, представителей фармацевтических компаний, рекламных агентств; 5. недостаточный уровень квалификации работников по отпуску ЛС; 6. сознательное нарушение законодательной базы при реализации ЛС [2].

Ввиду того факта, что ни одно лекарство не является свободным от риска, необходимо поощрять население относиться к ним (лекарственным препаратам) как к особым продуктам, которые следует применять и даже хранить с осторожностью, в соответствии с надлежащими профессиональными рекомендациями. А поскольку в последнее время наблюдается повышение уровня юридической и правовой грамотности потребителя, то, прежде всего при оказании фармацевтической помощи следует ориентироваться на использование принципов и методов стандартов надлежащей аптечной практики (GPP), и основы законодательной базы в сфере регулирования ЛС. Первой попыткой создания таких документов явились отраслевые стандарты: «*Правила оптовой торговли. Основные положения*» и «*Правила отпуска (реализации) ЛС в аптечных организациях. Основные положения*», к сожалению, нормативно-правовые акты в ряде случаев противоречат федеральному законодательству. Федеральный закон «*О Лекарственных средствах*» не даёт ключевых, и на данном этапе приоритетных определений, таких как, фальсифицированные и забракованные ЛС, фармацевтическая помощь. Приказ МЗ РФ № 80 от 04.03.2003 противоречит федеральному закону «*О защите прав потребителей*» в части лишения прав покупателей полной информации о реализуемой номенклатуре рецептурных ЛС и ценах на них. Нормативы площадей и основной состав помещений разработаны и утверждены в 80-х годах. Приказ МЗ РФ от 23.08.98 № 328 «*О рациональном назначении ЛС, правилах выписывания рецептов на них и порядке их отпуска аптечными учреждениями*» претерпел уже пять изменений и дополнений, но так и остался недоработанным.

Назрела насущная необходимость доработки и приведения в соответствие международным стандартам и нормам российской нормативно-правовой базы в сфере обращения ЛС. Принятая мера будет способствовать повышению качества оказания фармацевтической помощи; защиты прав и интересов потребителей; национальной лекарственной политики и др. Как свидетельствуют результаты проведённого анкетирования, медицинские и фармацевтические работники не всегда удовлетворены состоянием нормативно-правовой и законодательной базы в сфере обращения ЛС. Анализируя опыт работы ряда регионов (Томской, Нижегородской областей, городов Москвы и Санкт-Петербурга), следует отметить, что разработанные ими документы способствуют лучшей адаптации субъектов фармацевтического рынка к постоянно изменяющейся нормативно-правовой базе и оказывают положительное влияние на лекарственное обеспечение населения.

Значимость территориальных нормативных актов особо возрастает в связи с начавшейся реформой в области местного самоуправления. Программой нового принципа управления предусмотрена ликвидация унитарных предприятий, а также уменьшение государственного и муниципального секторов. Следовательно, локальный фармацевтический рынок будет представлен в основном частным сектором. Данное обстоятельство ещё больше требует разработки детальных документов по регламентированию локального фармацевтического рынка. В настоящее время ведётся работа по разработке нормативно-правовых актов регулирования сферы обращения ЛС в регионе.

#### Библиографический список

1. Силуянова, И.В. Биоэтика и товарно-экономические отношения в фармации / И.В. Силуянова // *Фармацевтическая биоэтика: Материалы 2-ой Междунар. конф. 20-23 октября 2003 г.* – М., 2003. – С. 25-27.
2. Карташова, О.В. Основные вопросы преподавания биоэтики на вузовской ступени профессионального фармацевтического образования / О.В. Карташова // *Фармацевтическая биоэтика: Материалы 2-ой Междунар. конф. 20-23 октября 2003 г.* – М., 2003. – С. 46-47.
3. Вялков, В.И. Основы региональной политики в здравоохранении / В.И. Вялков. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – С. 39-41.

УДК 615.1:339.175:347.731(571.53)

Л.Н. Геллер, А.Л. Чалов

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

### Оценка интеллектуализации фармацевтического рынка

В настоящее время наблюдается процесс повсеместного внедрения в фармацевтическую деятельность информационных технологий, что ведёт к преобразованию управления фармацевтическим рынком (ФР). Суть данного преобразования можно охарактеризовать как «интеллектуализация» ФР. Было проведено комплексное исследование по изучению «интеллектуализации» ФР на региональном уровне, определены основные закономерности её течения, разработаны методические подходы по оценке развития и функционирования регионального ФР в условиях «интеллектуализации».

В ходе работы за основу были взяты позиции инновационной информационной парадигмы. Суть этой парадигмы заключается в том, что в основе любого материального фармацевтического процесса лежит обмен фармацевтической информацией.

Допустимо определение фармацевтической информации в двух смыслах – широком и узком [5]. **Фармацевтическая информация** в широком смысле – это совокупность каких-либо данных, знаний о веществах, влияющих на организм человека и обо всём, что с ними связано. Поскольку фармация является комплексной междисциплинарной отраслью и лежит на стыке многих наук, ввиду многообразия, сложности определения и чрезвычайной ёмкости использовать определение фармацевтической информации в широком смысле нецелесообразно. Наиболее уместно использование понятия в узком смысле: **фармацевтическая информация** – это сведения, являющиеся объектом сбора, хранения, передачи и преобразования в процессах разработки, создания, внедрения в практическую деятельность, производства, хранения, реализации и применения лекарственных средств, изделий медицинского назначения, медицинской техники и парафармацевтической продукции.

Такие процессы, как разработка, создание, внедрение в практическую деятельность, производство, хранение, реализация и применение лекарственных средств, изделий медицинского назначения, медицинской техники и парафармацевтической продукции, являются **материальными фармацевтическими процессами** [4].

На основе представленной инновационной информационной парадигмы и полученных в процессе исследования результатов разработана концептуальная схема регионального ФР.

В настоящее время на региональном фармацевтическом рынке можно выделить **шесть базовых субъектов**: население, розничное звено, оптовое звено, производители, ЛПУ, контрольно-надзорные органы. Все субъекты определённым образом взаимодействуют друг с другом [2]. Либо материально, либо обменом информацией.

Среди материальных видов взаимодействия между субъектами фармацевтического рынка наиболее характерны следующие три: производитель – оптовое звено; оптовое звено – аптека; аптека – население. Что касается информационного взаимодействия, то их в данном случае насчитывается 15.

Данное обстоятельство свидетельствует о том, что лекарственное обращение нельзя сводить только к материальным процессам. В его основе лежит сложнейший информационный обмен между всеми субъектами фармацевтического рынка.

В результате проведённого анализа было установлено, что именно информационное взаимодействие определяет перспективы развития ФР.

Как результат самоорганизации системы в сложившихся условиях на региональном ФР появляется седьмой субъект – **центр фармацевтической информации**. Общее количество видов информационного взаимодействия при этом возрастает на шесть и становится равным двадцати одному, количество материальных взаимодействий не меняется, меняется характер материальных взаимодействий. Исследования позволили установить, что между информационным и материальным взаимодействием существует корреляция. Чем интенсивнее идёт обмен информацией, тем интенсивнее становится материальное взаимодействие.

Следовательно, закономерен вывод: только своевременно и в полном объёме полученная субъектом фармацевтического рынка информация и соответствующая её интерпретация могут гарантировать высокое качество лекарственного обеспечения.

Таким образом, информационное взаимодействие, являясь по существу основой «интеллектуализации» фармацевтического рынка, ведёт к нарастанию информационных потоков между его субъектами и требует инновационных подходов по оценке качества его функционирования и развития. Методология оценки качества функционирования и развития ФР состоит из следующих этапов:

- разработка и внедрение концепции «интеллектуального» фармацевтического рынка;
- разработка и внедрение методических подходов к определению показателей «интеллектуальности» и «интеллектуализации» фармацевтического рынка;
- оценка качества фармацевтической информации;

- разработка и внедрение методических подходов по оценке фармацевтического рынка в условиях «интеллектуализации» с помощью комплексной системы интегральных показателей.

**Концепция «интеллектуальности» фармацевтического рынка** предполагает, что его описание в современных условиях должно строиться на основе следующих понятий [1]:

- понятия «интеллектуализации» – процесса построения, развития и функционирования информационной инфраструктуры фармацевтического рынка как основополагающей составляющей развития и функционирования фармацевтического рынка;
- понятия «интеллектуальности» – меры, выражающей уровень (степень) «интеллектуализации» фармацевтического рынка.

В процессе исследования и разработки методических подходов по оценке фармацевтического рынка в условиях его «интеллектуализации» для количественной оценки «интеллектуальности» и самих процессов «интеллектуализации» нами предложены два интегральных показателя:

- **«степень интеллектуальности»** – показатель, оценивающий текущее состояние «интеллектуальности» фармацевтического рынка (в статике); рассчитывается, исходя из результатов интегральной оценки уровня «интеллектуализации»;
- **«степень интеллектуализации»** – показатель, оценивающий характер и течение процессов «интеллектуализации»; рассчитывается, исходя из результатов интегральной оценки процессов «интеллектуализации» (в динамике).

Говоря об «интеллектуальности» и «интеллектуализации» следует отметить, что резкое увеличение количества передаваемой информации на ФР обязательно ухудшит её качество, что в свою очередь приведёт к неизбежному снижению уровня лекарственного обеспечения (отсутствие стандартов номенклатуры лекарственных средств в системах автоматизации розничного и оптового звена, отсутствие в сфере лекарственного обращения единых справочников, отсутствие единой системы информирования аптек о забракованных и фальсифицированных лекарственных средствах).

В этой связи нами проведена разработка методических подходов по обеспечению качества фармацевтической информации на фармацевтическом рынке региона на основе современных позиций *«quality-менеджмента»* (*менеджмента качества*) и стандартов *ISO 9001*. Система качества фармацевтической информации включает не только стандарты на её представление, но и обеспечение надлежащей передачи информации от одного субъекта к другому с минимизацией потерь, что приведёт как к улучшению информационного обмена, так и к улучшению материального потока [3]. Так, обучение работников по отпуску лекарств, навыкам общения, теории и практике активных продаж, клинической фармакологии ведёт к улучшению процессов коммуникации с посетителем аптеки, а, следовательно, к улучшению лекарственного обеспечения. В настоящее время изменения на фармацевтическом рынке становятся очень интенсивными и требуют поиска инновационных подходов к оценке его развития и функционирования. В результате проведённых исследований нами разработана комплексная система интегральных показателей по оценке состояния регионального фармацевтического рынка и разработана компьютерная программа «КСИПОФАРМ», позволяющая эффективно управлять данной системой. Суть методики сводится к исследованию регионального фармацевтического рынка как в динамике, так и в статике на различных уровнях при помощи разработанных показателей. На заключительном этапе рассчитывается итоговый интегральный показатель оценки регионального фармацевтического рынка – **Ξ-показатель** (*«кси-показатель»*, или *«интегральный показатель ФР»*).

В сложившихся условиях неизмеримо возросло значение такого субъекта ФР, как ЦФИ, его роль сводится не только к структурированию и оптимизации информационных потоков между всеми субъектами фармацевтического рынка. В условиях интеллектуализации ЦФИ становится «информационным арбитром» между субъектами фармацевтического рынка, что способствует повышению качества лекарственной помощи.

### Выводы

1. В соответствии с инновационной информационной парадигмой на фармацевтическом рынке идёт процесс «интеллектуализации». В основе «интеллектуализации» заложен принцип информационного обмена между субъектами фармацевтического рынка.
2. Результатом самоорганизации ФР в условиях «интеллектуализации» является появление такого субъекта, как центр фармацевтической информации, выполняющего функцию «информационного арбитра».
3. Рассмотрение регионального ФР с позиций «интеллектуализации» требует инновационных подходов и внедрения комплексной системы интегральных показателей и использования Ξ-показателя по его оценке.

### Библиографический список

1. Балабанов, И.Т. Электронная коммерция: Учебное пособие для вузов / И.Т. Балабанов. – СПб.: Питер, 2001. – 336 с.
2. Максимкина, Е.А. Институциональные основы функционирования системы саморегулирования фармацевтического рынка: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Е.А. Максимкина. – М., 2004. – 48 с.

3. Максимкина, Е.А. Конкурентоспособность фармацевтической организации в условиях рынка / Е.А. Максимкина, Е.Е. Лоскутова, В.В. Дорофеева. – М.: МЦФЭР, 1999. – 256 с.
4. Острейковский В.А. Информатика / В.А. Острейковский. – М.: Высшая школа, 2000. – 512 с.
5. Основы фармацевтической информации / Б.Л. Парновский, В.И. Прокопишин, Л.А. Гордиенко и др. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 164 с.

УДК 615.014.41:614.27(470.75)

*Л.Н. Горшунова*

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### **Анализ аптечного ассортимента на фармацевтическом рынке Волгоградского региона**

Ассортимент розничной аптечной организации – это специально подобранный и размещённый в аптеке ассортимент аптечных товаров в виде физических единиц, в количествах, удовлетворяющих потребность потребителей.

По данным Ассоциации «Росфарма», в начале перехода к рыночным отношениям (1992 г.) максимальный ассортимент лекарственных средств в аптеках достигал 2 тыс. наименований, а среди других групп товаров в ассортименте были медицинские изделия (в т.ч. предметы очковой оптики), средства (предметы) санитарии, гигиены, ухода за больными и минеральные воды. По мере развития фармацевтического рынка РФ неуклонно расширялся аптечный ассортимент. Первоначально (в первые годы перехода к рыночным отношениям) аптеки считали необходимым заполнить аптечный ассортимент за счёт наименований известных, но находящихся в дефиците, являющиеся дефицитными. В последующем появились новые товарные группы, которые год от года всё более расширялись [1].

Структура ассортимента фармацевтического рынка к концу 2003 г. значительно изменилась за счёт пополнения ассортимента новыми дополнительными группами товаров: гомеопатическими средствами, пищевыми и биологически активными добавками к пище (БАДы к пище), диетическим питанием, лечебным и спортивным питанием, косметическими средствами, ветеринарными препаратами, гигиеническими средствами, средствами для улучшения здоровья людей и др. Причём эти группы товаров аптечного ассортимента в стоимостной оценке фармацевтического рынка составляют около 50% [1]. Среднее количество реализуемых позиций в аптеке колеблется от 3-х до 8-ми тыс., в аптечных супермаркетах аптечных сетей до 20 тыс. наименований. По словам президента Российской фармацевтической ассоциации А.Д. Апазова, сегодня ассортимент крупных аптек – 7-8 тысяч наименований [2].

По данным анкетного опроса слушателей, проходящих курсы усовершенствования, провизоров-интернов, проходящих обучение в интернатуре по специальности «Управление и экономика фармации» на базе кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования Волгоградского государственного медицинского университета, а также анализа ассортимента и товарных запасов 16 аптек г. Волгограда, которые подробно анализировались при проведении комплексного изучения их хозяйственной деятельности, в среднем ассортимент аптек с традиционной формой торговли в г. Волгограде на начало 2000 года составлял от 1,5 тыс. до 2,5 тыс., а на конец 2004 года – 3,5-4,5 тыс. наименований, в сетевых аптеках, особенно с открытой формой торговли – более 6-8 тыс. наименований аптечного ассортимента. Структура ассортимента аптечных товаров, а также вклад каждой группы ассортимента в товарооборот розничной аптечной организации представлена на примере 6 аптек г. Волгограда (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных следует, что за пять лет относительная доля лекарственных средств существенно уменьшилась, а доли всех других групп ассортимента увеличились, но более всего выросли продажи БАДов к пище, косметики, изделий медицинского назначения.

БАДы к пище и косметика сегодня стали неотъемлемой частью аптечного ассортимента. Реализация их значительно расширяет круг потребителей аптек. Это связано с тем, что уровень доверия к аптекам у населения высок. Соответственно, товар, который представлен в аптеках, в том числе и БАДы к пище, и косметика пользуется доверием покупателей. Покупать БАДы к пище и косметику в аптеке популярно, потому, что потребитель желает купить качественный товар. В других местах продукция не всегда удовлетворяет запросы покупателя.

Например, удельный вес БАД к пище-парафармацевтиков, влияющих на функции органов пищеварения, в аптеках г. Волгограда в 2004 году составлял по суммам продаж 3-9% от всех БАД к пище, по физическим показателям (количеству проданных упаковок) – 3-14%, а по количеству наименований – 9-12%. Стоимостные показатели БАД к пище ниже, чем их натуральные объёмы, что указывает на высокий покупательский спрос на них при относительно невысоких ценах на БАД к пище.

Таблица 1 – Доля в товарообороте и удельный вес различных групп товаров аптечного ассортимента в аптеках г. Волгограда

Группы товаров	2000 год		2004 год	
	% от ТО	% от кол-ва НАА	% от ТО	% от кол-ва НАА
ЛС	90,91-92,97	90,89-94,9	60,30-77,90	73,33-65,47
<i>Среднее</i>	<i>91,94</i>	<i>92,9</i>	<i>69,1</i>	<i>69,4</i>
ИМН	2,88-4,33	2,80-4,80	7,18-11,7	8,52-11,20
<i>Среднее</i>	<i>3,6</i>	<i>3,8</i>	<i>9,44</i>	<i>9,86</i>
МТ	1,69-4,35	0,27-1,57	4,29-6,4	0,63-1,79
<i>Среднее</i>	<i>3,02</i>	<i>0,92</i>	<i>5,35</i>	<i>1,21</i>
БАДы к пище	0,02-1,36	0,13-2,42	5,74-6,20	6,87-10,01
<i>Среднее</i>	<i>0,69</i>	<i>1,28</i>	<i>5,97</i>	<i>8,44</i>
Косметика	0-1,11	0-1,49	7,58-10,89	8,45-11,32
<i>Среднее</i>	<i>0,55</i>	<i>0,75</i>	<i>9,24</i>	<i>9,89</i>
Мин. воды	0,07-0,09	0,09-0,13	0,12-0,28	0,21-0,39
<i>Среднее</i>	<i>0,08</i>	<i>0,11</i>	<i>0,2</i>	<i>0,3</i>
Диет. и леч. питание	0,09-0,15	0,11-0,37	0,59-0,81	0,73-1,07
<i>Среднее</i>	<i>0,12</i>	<i>0,24</i>	<i>0,7</i>	<i>0,9</i>

При формировании «косметического ассортимента» аптеки отдают предпочтение «лечебной» косметике, которую часто называют «космецевтикой» и которую производители намеренно продвигают только через аптечный сектор розничного рынка России. Причинами такого интереса аптек к космецевтике являются обострение конкурентной борьбы и установка максимальных торговых наценок на ЛС. Ценообразование же на космецевтику свободно и ограничивается только конкурентными условиями, поэтому одним из способов поддержки рентабельности аптечных продаж стало увеличение в ассортименте доли парфюмерно-косметической продукции.

Анализ показал, что за последние пять лет как в аптеках с открытой формой торговли, так и в традиционных аптеках г. Волгограда выросли продажи косметики: в среднем с 0,55% от товарооборота на начало 2000 года до 9,24% от товарооборота на начало 2005 года, а количество отдельных наименований данной товарной группы увеличилось в среднем более чем в 12 раз.

Таким образом, вследствие увеличения числа аптечных организаций, товарных групп, числа оригинальных и дженерических наименований в каждой группе, изменений схем (протоколов, стандартов лечения) и других продажи многих наименований лекарственных средств аптечного ассортимента значительно снижаются, что требует стратегии розничной аптечной организации, направленной на увеличение товарооборота (или его сохранение) – диверсификации аптечного ассортимента, так как без его увеличения сохранить и тем более увеличить прежний объём продаж невозможно.

**Библиографический список**

1. Апазов, А.Д. История развития фармацевтического рынка России / А.Д. Апазов // Аптечная сеть России: Тез. докл. 7 Всерос. конф. 25-26 марта 2002 г. – М., 2002. – С. 1-3.
2. Лукьянов, В. Истина – посередине. «Аптечные сети-2004» и проблемы сосуществования аптечных предприятий различных форм собственности / В. Лукьянов // Российские аптеки. – 2004. – № 6. – С. 22-25.

УДК 614.27:615.099.036.11:663.5 (083.8)

**Т.Г. Дергоусова**

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

**Разработка оптимального перечня лекарственных средств для лечения острых отравлений алкоголем и его суррогатами**

Вопрос отбора лекарственных средств (ЛС) в формуляры, при условии жёстких финансовых ограничений, является чрезвычайно ответственным и сложным, так как при этом приходится учитывать и взвешивать большое количество параметров: категория клинической значимости ЛС, наличие доказанной эффективности и безопасности с учётом уровня достоверности доказательств, затраты на курс лечения, доступность ЛС на региональном рынке и др. Обязательным элементом процесса работы над формуляром является анализ структуры заболеваемости и проверка соответствия ей структуры групп лекарственных средств, закупаемых данным лечебным учреждением [1].

С целью разработки оптимального перечня лекарственных средств для лечения острых отравлений алкоголем и его суррогатами рассматривались схемы лечения заболеваний. Исследование проводилось в несколько этапов: анализ ассортимента ЛС, используемых для лечения острых отравлений алкоголем и его суррогатами; оценка предпочтительности лекарственных назначений; экспертная оценка ЛС; альтернативный отбор ЛС для включения их в оптимальный перечень лекарственных средств для рационального обеспечения больных.

Структурный анализ ассортимента ЛС по фармакотерапевтическим группам (ФТГ), лекарственным формам позволил установить ассортимент ЛС, в который вошло 77 наименований ЛС из 29 ФТГ. При анализе потребления ЛС выделенной нозологической группы использовался ABC- и VEN-анализ. ABC-анализ в группе типичной практики показал, что в перечне ЛС, составляющих по затратам группу «А» 15,6% всех применяемых ЛС потребовали 80% расходов на лекарственное лечение. Среди них оказались как относительно недорогие ЛС с частым использованием, так и ЛС, назначаемые небольшому числу больных, но характеризующиеся высокой стоимостью. Группу «В» составили 15 наименований ЛС. В группу «С» вошло 50 наименований ЛС. Эту группу составили ЛС, которые были отпущены в небольшом количестве, однако сюда вошло наибольшее количество ЛС с недоказанной эффективностью. При проведении VEN-анализа установлено, что среди наиболее часто назначаемых ЛС встречаются как ЛС из группы V, так и из группы N. Часть ЛС формально относится к группе V, поскольку входит в *Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств*, но для лечения обсуждаемой патологии таковыми не является.

Оценка потребления конкретных ЛС показала, что около 80% стоимостных затрат приходится на 12 наименований ЛС из 8 ФТГ. Практически 90% объема потребления приходится на 52 ЛС из 12 ФТГ. В структуре потребления по видам лекарственных форм преобладали ЛС для парентерального применения, что объясняется спецификой терапии токсикологических больных, находящихся в критических состояниях и требующих проведения высокоэффективных и быстродействующих мероприятий. Удельный вес этих ЛС составил свыше 86% всех стоимостных затрат назначений больным и свыше 91% количества назначенных упаковок. При расчёте частоты назначений ЛС из всех представленных ФТГ по обсуждаемой патологии определены ЛС, частота назначений которых близка к 100%, то есть назначаются абсолютному большинству больных.

Оптимизация ассортимента лекарственных средств проводилась в несколько этапов. Первый этап заключался в проведении анализа «стоимость-эффективность». На этом этапе проводилась замена более дорогих генериков на аналогичные ЛС, имеющие меньшую стоимость. Затем оценивались ЛС, имеющие различные генерические наименования, в ряде случаев относящиеся к различным фармакологическим группам, но обладающие близким фармакотерапевтическим действием. Использовался метод многокритериальной оптимизации номенклатуры ЛС на основе анализа иерархий. Лекарственные средства, получившие в результате многокритериального оценивания низкий рейтинг, не исключались из листов назначений, но заменялись более эффективными с точки зрения всех оценочных характеристик.

На третьем этапе проводился ABC-анализ номенклатуры ЛС по показателям: частота назначения, стоимость фармакотерапии, количество упаковок. Углублённое исследование методом ABC-анализа варибельности номенклатуры ЛС по указанным показателям не выявило значительных различий в ассортименте ЛС, используемых в различных ФТГ.

Неоднозначность трактовки результатов фармакотерапии и затраченных на неё средств потребовала привлечения к оцениванию экспертов, которые оценивали ЛС средства по следующим параметрам: действенность, клиническая эффективность, безопасность, экономическая эффективность, низкий фармакокинетический потенциал, многоцелевая монотерапия, удобство применения по ассортименту выпускаемых лекарственных форм и дозировок. В качестве критериев оценки эффективности лекарственного средства использовались: прямые клинические эффекты; опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений); изменение уровня нетрудоспособности; изменение качества жизни, обусловленного здоровьем.

Результаты экспертной оценки для каждой клинико-статистической группы представлялись в виде таблицы, где указывались наименование ЛС, оценка в баллах по каждому эксперту, общая сумма баллов, набранная конкретным ЛС и относительный уровень значимости. Далее ЛС ранжировались в порядке от большего уровня значимости к меньшему (ранг 1 присваивался ЛС, у которого относительный уровень значимости был ближе к 100%). Востребованность ЛС различных ФТГ оценивалась показателем частоты назначений. На основе частоты назначений проанализирован ассортимент ЛС внутри каждой выделенной клинико-статистической группы.

На основании проанализированных результатов экспертных оценок сформирован оптимальный перечень лекарственных средств, необходимый для рационального снабжения больных с острым отравлением алкоголем и его суррогатами на этапах оказания медицинской помощи, в который вошли 29 наименований ЛС из 19 ФТГ.

#### Библиографический список

1. Ушкалова, Е.А. Рациональный отбор лекарственных препаратов при составлении формулярных списков / Е.А. Ушкалова, Э. Савелли, А.П. Загорский // *Человек и лекарство: Тез. докл. 5 Рос. нац. конгр. 19-23 апр.1998 г.* - М., 1998. - С. 714.

УДК 614.27:615.099.036.11:663.5 (083.74)

*Т.Г. Дергоусова*

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

### **Разработка фармакоэкономических стандартов для лечения больных с острым отравлением алкоголем и его суррогатами**

На основании формулярного списка лекарственных средств (ЛС) для лечения острых отравлений алкоголем и его суррогатами разработаны фармакоэкономические стандарты (ФЭС) для выделенных клинико-статистических групп больных.

Для описания ФЭС достаточно выделить базовые характеристики: вид лечебно-профилактического учреждения (этап медицинской эвакуации), условия оказания медицинской помощи, основной диагноз заболевания (синдром, клиническая ситуация), ассортимент используемых ЛС, показатели потребления по каждому ЛС, включённому в стандарт в натуральном выражении, интегральный стоимостной показатель. Структурирование информации по структурно-функциональным классам (СФК) и категориям объёма лекарственной помощи позволяет моделировать оптимальные стандарты и прогнозировать затраты, а также проводить экспертизу качества лечения и оценивать обоснованность фактических затрат. СФК отражает тяжесть симптома, синдрома, клинической ситуации или заболевания в целом. Градация по таким классам построена на общих закономерностях развития и принципе дискретности патологического процесса [1].

На объём и затраты при оказании лекарственной помощи в неотложных клинических ситуациях, кроме тяжести состояния пациента, отражённого в синдромах с характеристикой СФК, влияют условия (реальные возможности) оказания помощи. В связи с этим дополнительно введено ранжирование объёмов лекарственной помощи по категориям. Категория объёма лекарственной помощи определяется фактическими возможностями, а не этапом её оказания. Набор лекарственных средств для купирования отдельного синдрома составляет основную структурно-функциональную единицу стандарта фармакотерапии – синдромный блок лекарственных средств. Выделено несколько блоков лекарственных средств, каждый из которых имеет чётко очерченную цель применения (для купирования острой гипоксии, для купирования острой почечной, печёночной недостаточности, судорожного синдрома и др.). Зная объём лекарственной помощи, можно определить объём затрат на фармакотерапию больных с острым отравлением алкоголем и его суррогатами на этапах оказания медицинской помощи.

Приведём некоторые примеры. 4-я категория лекарственной помощи предусматривает квалифицированную лекарственную помощь, которая соответствует возможностям специализированных отделений и стационаров. Но она может быть оказана и на догоспитальном этапе, если её оказывает специализированная бригада скорой помощи с использованием специального оснащения. Квалифицированная лекарственная помощь пострадавшим с острым отравлением алкоголем при СФК-1 не оказывается, факторы риска устраняются немедикаментозными средствами. При лёгкой степени поражения (СФК-2), когда на первый план выходят метаболические расстройства, в объём квалифицированной лекарственной помощи будут входить растворы электролитов – реамберин, натрия хлорид, калия хлорид; глюкоза с инсулином; мочегонные – фуросемид; для профилактики острого психоза – глицин; устранения острой сосудистой недостаточности – кордиамин; адсорбент – уголь активированный. Стоимость такого стандарта на этапе квалифицированной лекарственной помощи составляет 496,35 руб.

СФК-3 и 4-я категория – соответствует средней степени тяжести отравления алкоголем и квалифицированному объёму лекарственной помощи. Для этого СФК характерна острая гипоксия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острый психоз, мускариноподобный синдром, метаболические расстройства. Для устранения вышеперечисленных синдромов необходимо использовать следующий перечень лекарственных средств: антигипоксикант (мексидол), нейролептики (аминазин, глицин), холинолитик (атропин), растворы электролитов (натрия хлорид, реамберин, калия хлорид), глюкозу с инсулином, мочегонные (фуросемид), адсорбент (уголь активированный), аналептик (кордиамин). Стоимость такого стандарта составит 1157,6 руб.

СФК-4 и 4-я категория помощи соответствует тяжёлой степени отравления алкоголем и квалифицированному объёму лекарственной помощи. В клинике на первый план выходят метаболические расстройства, судороги, острая гипоксия, острый психоз, сердечно-сосудистая недостаточность, печёночная недостаточность. Для ликвидации этих симптомокомплексов необходимо использовать следующие лекарственные средства: антигипоксикант (мексидол), гепатопротекторы (орницитил), нейролептики (аминазин, галоперидол), противосудорожные (гексенал), адреномиметик (допамин), холинолитик (атропин), растворы электролитов (натрия хлорид, реамберин, калия хлорид), плазмозамещающие жидкости (реополиглюкин), глюкозу с инсулином, мочегонные (фуросемид), аналептик (кордиамин). Для профилактики ДВС-синдрома – гепарин, вторичной инфекции – ампиокс. Стоимость такого стандарта составит 3023,46 руб.

СФК-5 (крайне тяжёлая степень тяжести отравления алкоголем и его суррогатами) при 4-й категории лекарственной помощи. По качественному составу лекарственных средств она мало отличается от СФК-4, за ис-

ключением того, что острый психоз переходит в сопор и, соответственно, нейролептики применять нет необходимости. А вот количественный состав по некоторым наименованиям превосходит СФК-4 (в частности, по мексидолу, глюкозе с инсулином, гепарину, орнитиду). Поэтому стоимость такого стандарта будет несколько выше, чем при СФК-4 и составит 4231,84 руб.

Апробация фармакоэкономических стандартов врачами-специалистами в клиниках военно-полевой терапии Российской ВМедА и отделениях окружного военного клинического госпиталя Северо-Кавказского военного округа в течение 2004 года подтвердила правильность выбранного подхода. Предложенные ФЭС, можно считать более экономически выгодными, чем «типичная практика» за счёт снижения сроков госпитализации, уменьшения осложнений и отдалённых последствий острых отравлений алкоголем и его суррогатами. Это позволяет рекомендовать разработанные ФЭС к использованию в лечебно-профилактических учреждениях.

#### **Библиографический список**

1. Луговкина, Т.К. Моделирование затрат на лекарственную терапию при неотложных клинических ситуациях у больных с хроническим обструктивным бронхитом / Т.К. Луговкина, В.П. Невзорова, В.А. Руднов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2001. - № 3. - С. 29-32.

УДК 614.27:615.014.2:658.11

**В.К. Долгих**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Исследование экономической эффективности производственной деятельности аптек**

С развитием фармацевтического рынка в России значительно увеличилась сеть аптек готовых лекарств, но при этом резко сократилось число производственных. Главные причины их сокращения: расширение ассортимента лекарственных средств (ЛС) промышленного производства, сокращение объёма и ассортимента субстанций ЛС, высокие затраты живого и овеществленного труда при изготовлении ЛС аптеками, необходимость вложения дополнительного капитала в материально-техническую базу таких аптек.

Руководители некоторых производственных аптек не сумели экономически грамотно отреагировать на изменившуюся ситуацию в фармацевтической отрасли, в частности, определить реальные затраты на изготовление лекарств, отразив их в тарифах. Формирование тарифов за изготовление ЛС индивидуального изготовления осуществляется каждая аптека самостоятельно и их размеры влияют на общую величину доходов аптеки.

Следует отметить, что и местные органы управления фармацевтической деятельностью не оказали должной поддержки муниципальным производственным аптекам. Встал даже вопрос о целесообразности изготовления ЛС в аптеках.

В то же время сохранение производственных функций в первую очередь теми аптеками, которые ранее их выполняли, имеет особое социальное значение. Во-первых, больной получает возможность использовать весь спектр фармацевтических услуг, в том числе получать ЛС, изготовление которых возможно только по индивидуальному составу и дозировке.

Во-вторых, изготавливаемые аптеками ЛС, как правило, имеют более низкую стоимость по сравнению с препаратами промышленного производства. Это весьма значимо для малообеспеченных слоёв населения. И, наконец, психологический фактор: ЛС, изготовленное конкретному больному в аптечном учреждении, вызывает большее доверие. Этот фактор немаловажен и для создания имиджа самой аптеки.

Индивидуальное изготовление аптеками ЛС для стационарных больных так же весьма привлекательно как с точки зрения ассортимента, так и как обеспечивающее экономию их бюджетных средств.

Настоящая работа преследует цель на примере одной типичной муниципальной производственной аптеки г. Минеральные Воды, обслуживающей население и лечебные учреждения (ЛПУ), определить объём и характер производственной деятельности, изучить ассортимент изготавливаемых ЛС и определить экономическую целесообразность этого вида деятельности аптеки.

Как показал анализ, реализация индивидуально изготовленных в аптеке ЛС для амбулаторных, стационарных больных и внутриаптечной заготовки составляет 28,5% общего объёма продаж (табл. 1).

Данная аптека обслуживает родильный дом и санаторий и доля стоимости стационарной рецептуры индивидуального изготовления в общем товарообороте достигает 18,9%.

Количество амбулаторных рецептов индивидуального изготовления колеблется от 350 до 500 в месяц. Номенклатура внутриаптечной заготовки составляет 20-25 наименований, осуществляется по 60-80 сериям и составляет от 550 до 900 единиц.

Таблица 1 – Удельный вид отдельных видов реализации товаров в общем объеме продаж (за первое полугодие 2005 г.)

Показатель	% к общему товарообороту
1. Реализация по индивидуальным амбулаторным рецептам	5,7
2. Реализация по индивидуальным стационарным рецептам	18,9
3. Реализация внутриаптечной заготовки и фасовки	3,9
Итого:	28,5

Основная часть доходов аптек формируется за счёт торговых наложений реализованных товаров, а у производственных аптек и за счёт реализованных услуг за изготовление ЛС. Уровень торговых наложений от реализации товаров и услуг составил в 1 полугодии 2005 г. 25,5% от товарооборота. Общая доля реализованных услуг составляет 13,4% от товарооборота, большая часть её – услуги за изготовление ЛС стационарным больным (табл. 2).

Таблица 2 – Структура доходов производственной аптеки

Показатель	% к общему товарообороту
1. Торговые наложения реализованных товаров и услуг	25,5
в том числе реализованные услуги	13,4
из них:	
за изготовление ЛС амбулаторным больным;	3,5
за изготовление ЛС стационарным больным;	7,7
за внутриаптечную заготовку и фасовку	2,2

Следует учесть, что изготовление ЛС амбулаторным больным в городе осуществляет ещё только одна аптека, а для стационарных ЛПУ – две аптеки, одна из которых больничная.

Таким образом, производственная деятельность аптек требует от руководства этих аптек умелого сочетания социальных и экономических интересов. Несмотря на значительные дополнительные расходы, связанные с производственной деятельностью, эти аптеки могут быть рентабельными.

#### Библиографический список

1. Левин, М.Б. Производственная деятельность аптек: проблемы и перспективы / М.Б. Левин, А.В. Солонина // Новая аптека. - 2002. - № 1. - С. 13-16.
2. Шукиль, Л.В. Основные показатели производственной деятельности аптек Омской области / Л.В. Шукиль, Н.В. Карамачкая // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2005. - Вып. 60. - С. 626-628.

УДК 615.1:339.1

**Н.И. Елисеева, С.Ю. Мешалкина**

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск  
Аптека ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО», г. Южно-Сахалинск

### Стандартизация фармацевтической деятельности совместного предприятия

Внешнеэкономическая деятельность, роль и значение которой возросли с открытостью российской экономики, является одним из ключевых моментов промышленной политики государства. Реформирование внешнеэкономической сферы, активное внедрение рыночных методов внешней торговли обеспечили создание базисных условий для интеграции России в систему мирохозяйственных связей. На протяжении долгих лет Дальневосточный регион (далее ДВЭР) в экономическом отношении был оторван от стран Азиатско-Тихоокеанского региона (далее – АТР), несмотря на то, что, богатый ресурсами, он является естественным выходом России в АТР. Именно за счёт внешнеэкономической деятельности региону удаётся компенсировать отрицательные последствия удаления от основных промышленных центров страны, создавать дополнительные рабочие места, расширять рынки сбыта продукции, обеспечивать насыщение рынка товарами и бесперебойно снабжать ими население.

На территории Сахалинской области зарегистрированы и активно работают более 300 совместных предприятий, например, *Exxon Neftegas Limited* – дочерняя компания корпорации *Exxon Mobil Corp. (США)*, *Sakhalin Oil and Gas Development Co. (Sodeco – Япония)*, индийская *ONGC Videsh Ltd.* – дочерняя компания *Indian National Oil Company ONGC, An AEA International SOS Sakhalin Company* (международная корпорация *SOS International* – один из представительских офисов расположен в Сингапуре), *Sakhalin Energy* – её акционерами являют-

ся *Shell Sakhalin Holdings B.V., Mitsui Sakhalin Holding B.V., Diamond Gas Sakhalin (Mitsubishi)*, что является одним из факторов устойчивого развития региона и пополнения местного бюджета.

*ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО»* – одна из немногих коммерческих организаций, лидирующая в Дальневосточном регионе в предоставлении медицинских услуг международного уровня на удалённых рабочих площадках компаний, работающих в рамках проектов Сахалин-1, Сахалин-2.

*ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО»* является юридическим лицом и свою деятельность осуществляет в соответствии с Уставом и действующим законодательством РФ, а также с использованием стандартов *ISOS* (созданных на базе стандартов *ISO серии 9000*).

В международной практике в качестве нормативного документа, регламентирующего набор правил, норм и требований, рассматривается стандарт качества *ISO серии 9000*, разработанный для обеспечения внешнего качества по уровням и видам медицинской помощи. Стандарт качества *ISO серии 9000* не только удовлетворяет потребность в обеспечении качества извне, но одновременно служит руководством по построению системы качества медицинской организации. Следовательно, стандарт *ISO серии 9000* может использоваться как внутренний инструмент для разработки аудита и совершенствования системы качества медицинской и фармацевтической организации.

В связи с этим стандартизация деятельности аптеки совместного предприятия является актуальной и значимой проблемой.

*ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО»* имеет аптеку и осуществляет фармацевтическую деятельность и деятельность, связанную с оборотом наркотических и психотропных веществ, внесённых в *Список II* на основании лицензий.

Для выполнения аптекой *ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО»* своей основной задачи – обеспечения медикаментами (в том числе наркотическими и психотропными средствами) и одноразовым расходным материалом медицинских пунктов, расположенных в местах строительства по проектам Сахалин-1, Сахалин-2 в полном объёме и соответствующего качества, была разработана *Комплексная программа по лекарственному обеспечению*. Программа включала: обоснование необходимого перечня медикаментов, медицинского оборудования, расходных медицинских материалов с соблюдением международных стандартов *ISOS* и законодательства РФ; разработку алгоритма действий, направленных на обеспечение качества лекарственных средств и повышения качества фармацевтической деятельности на всех этапах при поступлении, хранении, учёте и отпуске медикаментов; разработку методических указаний о режиме работы мобильных медицинских бригад на строительстве объектов по шельфовым проектам на территории Сахалинской области; разработку методических рекомендаций по утилизации лекарственных средств с истекшим сроком годности.

Предложенные методические указания и рекомендации согласованы с *Управлением госнаркоконтроля и Департаментом здравоохранения Сахалинской области*.

При внедрении комплексной программы аптека столкнулась с проблемой лекарственного обеспечения работников удаленной нефтедобывающей морской платформы «*Моликпак*», расположенной в 16 км от северо-восточного побережья о. Сахалин, а также при осуществлении совместной деятельности на кораблях.

Тщательный анализ нормативно-правового обеспечения в сфере обращения наркотических лекарственных средств показал, что компания *AEA International (Sakhalin) ЗАО* имеет право работать с данными препаратами на территории Сахалинской области, в том числе и на судах под Российским флагом, на судах под иностранным флагом, но с открытой границей. Непременным условием является, также осуществление их деятельности в 12-мильной экономической зоне.

Разработка и внедрение комплексной программы лекарственного обеспечения позволили привести фармацевтическую деятельность *ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО»* в рамки международных стандартов «*Weekly Audit of Controlled Drugs*» и «*Keys to Pharmacy and Controlled Drugs*», отражающих регулярный контроль (внутренний аудит) за обращением лекарств.

Таким образом, нами усовершенствованы методические подходы в области оборота наркотических средств, которые нашли отражение в методических указаниях и в методических рекомендациях о режиме работы мобильных медицинских бригад (акт внедрения № 2586 от 30.12.2004).

Внедрение указанных методических рекомендаций позволило оптимизировать фармацевтическую деятельность, оказывать лекарственную помощь в соответствии с общепринятыми международными стандартами, а также будет способствовать повышению эффективности системы управления качеством на уровне совместного предприятия *ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО»*.

#### Библиографический список

1. Ефимов, Д. ЛПУ лечит так, как его обеспечат / Д.Ефимов // *Фармацевтический вестник*. – 2005. - № 10. – С. 6-7.
2. Кадыров, Ф.Н. Экономическая служба лечебно-профилактического учреждения / Ф.Н. Кадыров. - М.: ГРАНТЬ, 2000.
3. Эволюция моделей системы качества: международная практика / В.А. Полесский, С.А. Мартынич, В.Г. Запороженко, В.З. Кучеренко // *Экономика здравоохранения*. – 2005. - № 8. – С. 25-36.
4. Шампурина, Н.Г. Экономика лечебно-профилактического учреждения / Н.Г.Шампурина. – М.:МЦФЭР, 2001.

УДК 615.23.03:001.4

А.М. Еманова, Е.А. Клименко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Анализ заболеваемости и обоснование рациональной номенклатуры лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний органов дыхания**

Улучшение деятельности по лекарственному обеспечению населения и лечебно-профилактических учреждений должно быть ориентировано на удовлетворение потребностей конкретных потребителей. Успех лечения заболеваний органов дыхания зависит от рациональной лекарственной терапии, а качество и своевременность лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений во многом зависит от правильного определения потребности и организации снабжения.

Важным разделом маркетинговых исследований является анализ заболеваемости по данной нозологии и особенностей лекарственной терапии.

Анализ историй болезни (в количестве 160 шт.) позволил нам изучить структуру заболеваемости органов дыхания по нозологическим формам (табл. 1).

**Таблица 1 – Структура заболеваний органов дыхания по нозологическим формам**

Нозологическая форма заболеваний органов дыхания	Удельный вес, %
Бронхит	35,3
в том числе:	
⇒ острый бронхит	23,8
⇒ хронический бронхит	11,5
Бронхиальная астма	19,5
Хронические болезни миндалин	14,4
Фарингиты	12,8
Аллергический ринит	9,9
Пневмонии	8,1
Всего:	100,0

Анализ показал, что наиболее распространёнными заболеваниями органов дыхания являются бронхиты (35,3%) и бронхиальная астма (19,5%). При этом более одной третьей пульмонологических больных имеют два-три заболевания органов дыхания. Бронхиальная астма занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности больных с патологией органов дыхания [2]. Более 100 млн. человек во всем мире страдают астмой, и распространённость этого заболевания повсеместно увеличивается. Бронхиальная астма – одна из основных проблем здравоохранения, и общие затраты на региональном и государственном уровне таковы, что это требует особого внимания правительств и систем здравоохранения. Эффективная стратегия лечения может снизить как уровень заболеваемости, так и затраты на оказание помощи.

В рациональную номенклатуру лекарственных средств (ЛС) для лечения заболеваний органов дыхания, в т.ч. бронхиальной астмы входят ЛС 15 фармакотерапевтических групп [1], из них ЛС 9 фармакотерапевтических групп применяются наиболее широко (табл. 2).

**Таблица 2 – Использование лекарственных средств при различных нозологических формах заболеваний органов дыхания в регионе КМВ**

Группа лекарственных средств	Нозологические формы заболеваний				
	Бронхиты	Бронхиальная астма	Аллергический ринит	Хронический фарингит, синусит	Хронические болезни миндалин и аденоидов
1. Отхаркивающие, муколитические ЛС	+	+	-	+	-
2. Антибиотики, сульфаниламиды	+	+	+	+	+
3. Витамины и их аналоги	+	+	+	+	+
4. Спазмолитические средства	+	+	+	+	+
5. Средства, влияющие на свёртываемость крови	+	+	+	+	+
6. Противовоспалительные ЛС	+	+	+	+	+
7. Аминокислоты и сахара	+	+	+	+	+
8. Препараты калия и кальция	+	+	+	+	+
9. Антигистаминные средства	+	+	+	+	+

Из данных табл. 2 следует, что только отхаркивающие, муколитические ЛС в силу специфичности их действия используются не при всех нозологических формах заболеваний органов дыхания. Однако при бронхиальной астме чаще всего используются противовоспалительные ЛС, спазмолитические средства, снимающие бронхоспазм. Таким образом, анализ историй болезни и данных литературы показал, что лечение заболеваний органов дыхания должно быть комплексным и включать лекарственные препараты различных фармакотерапевтических групп.

#### Библиографический список

1. Замотаев, И.П. Фармакотерапия в пульмонологии / И.П. Замотаев. - М.: Мысль, 1993. - 224 с.
2. Цой, А.Н. Всегда ли эффективны противоастматические лекарственные средства безопасны? / А.Н. Цой // В мире лекарств. - 2001. - № 2. - С. 22-25.

УДК 615.214.03:616.89

**А.М. Еманова, Е.М. Маслова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Отдельные аспекты маркетинговых исследований фармацевтической помощи психиатрическим больным

В последние годы количество больных с психосоматической патологией значительно выросло. Для Ставропольского края характерными тяжёлыми стрессорами являются: близость боевых действий в Чечне, разбойные нападения, транспортные катастрофы, несчастные случаи, присутствие при насильственной смерти других, пытки, изнасилования, пожары, утрата жилья, захват в заложники и др. Переживание травмы занимает центральное место в жизни больного, меняя его жизнь и социальное ориентирование.

Нами был проведён статистический анализ данных амбулаторных карт больных психиатрических кабинетов г. Новопавловска, Кировского района, Ставропольского края (район, близлежащий к границам Кабардино-Балкарии, Северной Осетии Алании, Чечне).

Выявлено 2 категории пациентов, которым оказывается психиатрическая помощь в виде консультаций и назначения амбулаторного лечения или диспансерного наблюдения.

Из группы консультативного учёта выбрано 50 больных, которые наблюдались и в 2004-2005 году, вероятнее всего по клинике заболевания будут наблюдаться и далее. Вторая группа анализируемых больных – лица, состоящие на диспансерном учёте. Из них были рассмотрены инвалиды I, II, III групп (133 человека) [1].

Нами был проведён анализ амбулаторных карт (183) на предмет выявления закономерностей распространения психических заболеваний (табл. 1, 2).

Таблица 1 – Анализ амбулаторных карт больных психическими заболеваниями

Группа больных	Количество человек	Мужчины		Женщины	
		количество	%	количество	%
Консультативный учёт	50	16	36,0	34	64,0
Инвалиды I группы	24	12	50,0	12	50,0
Инвалиды II группы	99	54	54,5	45	45,5
Инвалиды III группы	10	7	70,0	3	30,0
Итого	183	89	48,6	94	51,4

Из данных табл. 1 следует, что в исследуемой группе среди инвалидов преобладают мужчины (от 50 до 70%), среди больных, находящихся на консультативном учёте – женщины (64%).

Таблица 2 – Нозологические формы психиатрических заболеваний среди больных

Код МКБ 10	Название патологии	I гр. инв.	II гр. инв.	III гр. инв.	Консультативный учёт	Итого
F00-F09	Органические расстройства, включая симптоматические психические расстройства	5 (20,9%)	12 (12,1%)	2 (20%)	14 (28%)	33 (18%)
F20-F29	Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства	3 (12,5%)	47 (47,5%)	2 (20%)	1 (2%)	53 (29%)

Код МКБ 10	Название патологии	I гр. инв.	II гр. инв.	III гр. инв.	Консультативный учёт	Итого
F30-F39	Расстройства настроения	—	2 (2,02%)	—	15 (30%)	17 (9,3%)
F40-F48	Невротические, связанные со стрессами и соматоформные расстройства	—	1 (1,01%)	—	19 (38%)	20 (10,9%)
F60-F69	Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте	—	—	1 (10%)	1 (2%)	2 (1,1%)
F70-F79	Умственная отсталость	10 (41,7%)	27 (27,27%)	4 (40%)	—	41 (22,4)
	Сочетанная патология	6 (25%)	10 (10,1%)	1 (10%)	—	17 (9,3%)
	Итого:	24	99	10	50	183

Анализ показал, что основная доля по всем группам заболеваний приходится на шизофрению, шизотипические, бредовые расстройства и умственную отсталость.

Исследования показали, что при лечении данной группы больных используют лекарственные средства (ЛС) следующих фармакотерапевтических групп (табл. 3)

**Таблица 3 – Фармакотерапевтические группы лекарственных средств, используемые при лечении анализируемых групп больных**

Группа больных	I группа инв.	II группа инв.	III группа инв.	Консультативный учёт
Антидепрессанты	+	+		+
ЛС, улучшающие мозговое кровообращение	+	+	+	+
Нейролептики	+	+	+	+
Нормотимические ЛС		+		+
Ноотропы	+	+	+	+
Седативные ЛС				+
Противопаркинсонические ЛС		+		
Противосудорожные ЛС	+	+	+	+
Транквилизаторы	+	+		+

Из данных табл. 3 следует, что для лечения психических заболеваний используется комплексный подход, в основном применяются 9 ФТГ ЛС [2].

Следующим этапом данного исследования планируется анализ ценовой политики, особенностей льготного обеспечения инвалидов.

**Библиографический список**

1. Закон РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» от 02.07.1992.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.

УДК 615.15:37:661.12:658.51

**Б.М. Жоров, С.А. Парфейников**

ОАО «Юграфарм», г. Тюмень

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Организация профессионального обучения персонала фармацевтического производства основам «Правил производства по системе GMP»**

Важнейшим компонентом любой социотехнической системы, каковой является крупный фармацевтический завод, является персонал. На фармацевтическом производственном предприятии должно быть необходимое количество персонала, имеющего соответствующее образование и способного выполнять производственные операции по обеспечению качества выпускаемой продукции, что является одним из условий поддержания на данном уровне культуры и всей системы обеспечения качества производства лекарственных средств. Это

особенно важно при создании фармацевтического производства, работающего по новым стандартам качества «Правилам правильного производства GMP».

В новых условиях на каждом фармацевтическом предприятии должно проводиться в соответствии с письменной программой обучения всех сотрудников, работающих непосредственно на производстве или в контрольно-аналитических лабораториях, включая лиц, занимающихся техническими вопросами, обслуживанием оборудования, уборкой помещений. Обучению должен подлежать также персонал, работающий в помещениях для хранения (на складах) исходного сырья и готовых продуктов [1].

Профессиональное обучение – процесс формирования у сотрудников специфических профессиональных знаний и умений и навыков посредством специальных методов обучения. При современных темпах развития фармации убыстряется процесс устаревания профессиональных знаний и навыков и необходимая квалификация специалиста не может быть гарантирована базовым образованием. Тем более что для фармацевтической промышленности кадры готовятся только одним ВУЗом страны – *Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академией*. Поэтому организация профессионального обучения стала одной из основных функций управления персоналом непосредственно на фармацевтическом производстве [2].

Целью настоящего исследования является разработка методической основы организации профессионального обучения персонала фармацевтического производственного предприятия.

В основу системы обучения персонала на новом фармацевтическом заводе *ОАО «Юграфарм»* были положены следующие принципы:

- персонал – важнейший ресурс организации; ценность этого ресурса со временем не уменьшается (как большинства других ресурсов), а возрастает;
- вложение в персонал – не расходы, а инвестиции;
- нацеленность на изменения: постоянный поиск благоприятных возможностей и критическое отношение к существующему порядку вещей;
- эффективное взаимодействие и сотрудничество: умение успешно работать в команде с другими членами организации;
- ориентированность на результат: понимание сотрудниками стоящих перед организацией задач и умение добиваться их решения с максимальной эффективностью;
- основные качества персонала: компетентность, профессионализм, способность к обучению, открытость к переменам, культура, рациональность.

Нами разработана 3-х этапная система обучения персонала, построенная на принципах внешнего и внутреннего обучения, приведённая на схеме (рис. 1).

В соответствии с разработанной системой подбора и подготовки кадров на предприятии *ОАО «Юграфарм»* было принято решение принимать на работу минимальное количество специалистов, имеющих опыт работы на фармацевтическом производстве старого типа. Основная масса специалистов была набрана из выпускников фармацевтических и химико-технологических вузов. Из них сформировано ядро специалистов – 23 человека, которые прошли стажировку в производственных цехах концерна «Хемофарм», а также обучение основам чистых технологий на семинарах АСИНКОМ и компаний *СКИФ Б.В.* и *ООО «Инвар»*.

Таким образом, было сформировано ядро специалистов, способных работать самостоятельно и обучать вновь принимаемый на производство персонал. На каждого сотрудника заведено персональное дело, в котором отражаются этапы и итоги его обучения.

Система отбора персонала предусматривает:

- разработку и использование профессиограмм и «портрета компетенции» в качестве основных критериев определения профессиональной пригодности кандидата;
- перенос акцента при отборе сотрудников с формальных моментов на анализ их компетентности: уровень профессиональной подготовки, способности к обучению, жизненных ценностей;
- организацию специальных программ интеграции для принимаемых на работу.

Основным индикатором эффективности обучения являлись:

- результативность работы персонала;
- его удовлетворенность работой и приверженность организации;
- текучесть кадров;
- характер социально-психологического климата, сложившегося в организации.

На основании аттестации рабочих мест были разработаны функциональные должностные инструкции, которые являются организационными документами, которые организуют работу предприятия, описывают порядок взаимодействия сотрудников и деятельность каждого из них.

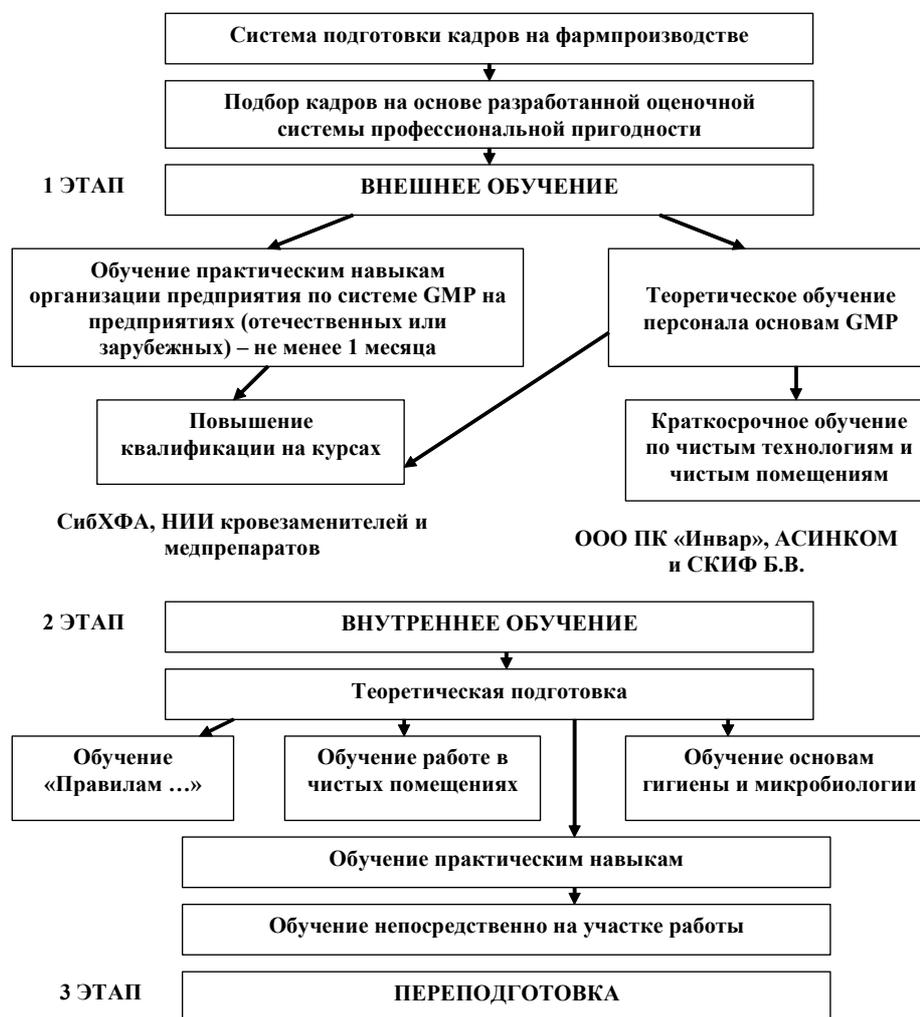


Рисунок 1 – Система подготовки кадров на фармпроизводстве

Каждая инструкция включает разделы:

- общие положения;
- квалификационные требования;
- функции работника;
- должностные обязанности;
- права;
- взаимоотношения;
- ответственность.

Таким образом, нами разработана организационно-функциональная модель отбора и подготовки кадров для фармацевтического производства, которую можно рекомендовать для широкого внедрения на новых фармацевтических заводах, строящихся по стандарту GMP.

**Библиографический список**

1. ГОСТ Р 52249-2004. «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
2. Карева, Н.Н. Актуальные проблемы подготовки провизоров и инженеров технологов / Н.Н. Карева // Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию академии. – СПб.: СПХФА, 2004. – С. 5-7.

УДК 614.27:658.6'78

Л.А. Золотухина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Определение границ и зон хозяйственного риска фармацевтических организаций

Осуществление любого вида предпринимательства связано с риском, который принято называть хозяйственным или предпринимательским.

В период развития рыночных отношений в России, в том числе и в сфере фармации, предпринимательскую деятельность приходится осуществлять в условиях изменчивости экономической среды. Поэтому руководитель фармацевтической организации не всегда имеет возможность учесть все факторы, зависимости между ними и осуществлять хозяйственно-финансовую деятельность в условиях риска.

Кроме получения экономической выгоды, фармацевтическая организация выполняет определённые социальные функции, поэтому руководитель должен иметь возможность предвидеть экономические колебания, приспособляться к ним и оценивать уровень риска.

Риск обычно связан с конкретной рискованной ситуацией. Характерно, что рискованная ситуация в фармацевтическом бизнесе тем или иным образом связана с понятием собственности, прибыли, с вероятностью её упустить. Фармацевтические организации осуществляют виды деятельности, связанные с использованием и обращением материальных, трудовых, финансовых, информационных, интеллектуальных ресурсов; риск связан с угрозой полной либо частичной потери этих ресурсов.

Поэтому предпринимательский риск фармацевтической организации можно характеризовать как опасность потенциально возможной, вероятной потери ресурсов или недополучения доходов по сравнению с вариантом, рассчитанным на рациональное использование ресурсов, и, кроме того, риск – это возможность, вероятность отклонения от цели, результата, ради которых и принималось решение, на что был нацелен бизнес-проект [2].

Рискованные ситуации, характерные для фармацевтических организаций, могут быть связаны как с внешними, так и с внутренними факторами.

Потери могут быть связаны с появлением более сильных конкурентов, что снижает долю рынка, принадлежащую конкретной фармацевтической организации. Такая ситуация приводит к недополучению запланированной прибыли.

Другим фактором риска является появление дебиторской задолженности из-за задержки оплаты поставленных товаров лечебно-профилактическим учреждениям, сложностей в обслуживании льготных категорий граждан.

Кроме того, могут возникать материальные потери, проявляющиеся в непредусмотренных дополнительных затратах или прямых потерях имущества, оборудования, продукции и других ресурсов. Непредвиденные расходы (транспортные, штрафы, отчисления и др.) увеличивают издержки обращения фармацевтических организаций, что может привести к потере части прибыли.

Если процесс реализации товаров аптечного ассортимента пойдёт медленнее, чем было намечено, то могут возникнуть потери времени в получении намеченного финансового результата.

Особые виды денежного ущерба могут быть связаны с инфляцией, изменением валютного курса рубля.

Весьма специфичны возможные потери, связанные с несовершенством методологии и некомпетентностью лиц, формирующих бизнес-план фармацевтической организации и осуществляющих расчёты дохода и прибыли. Риск также может быть связан с недобросовестностью или несостоятельностью компаньонов, непредвиденными форс-мажорными обстоятельствами [1].

Риск – это вероятностная категория и наиболее обоснованно характеризовать и измерять его как вероятность возникновения определённого уровня потерь. Количественная величина вероятности, выражающаяся значением в интервале от 0 до 1 определяет степень риска. Другими словами, количественной оценкой, критерием степени риска служит мера его учтённой неопределённости, вероятности достижения заданного результата. Наиболее полное, на наш взгляд, представление о риске даёт кривая частот (вероятностей) потерь или кривая риска.

Предположим, что фармацевтическое предприятие, планирующее сделку купли-продажи, изучило результаты проведённых им или другими предприятиями 100 аналогичных сделок, в 60 из которых наблюдались потери прибыли. Эти результаты представлены в табл. 1.

Построим на основе данных, приведённых в табл. 1, график частоты (вероятности) возникновения определённых уровней потерь прибыли, откладывая по оси абсцисс величину (уровень) потерь в процентах от прибыли, а по оси ординат – частоту возникновения такого уровня потерь (рис. 1)

Таблица 1 – Вероятность возникновения потерь

Величина потерь прибыли (дохода) в процентах от расчётной прибыли	От 0 до 40	От 40 до 80	От 80 до 120	От 120 до 160	От 160 до 200	Свыше 200
Количество операций, в которых имеют место потери данного уровня	30	15	8	4	2	1
Частота (вероятность) возникновения данного уровня потерь	0,3	0,15	0,08	0,04	0,02	0,01

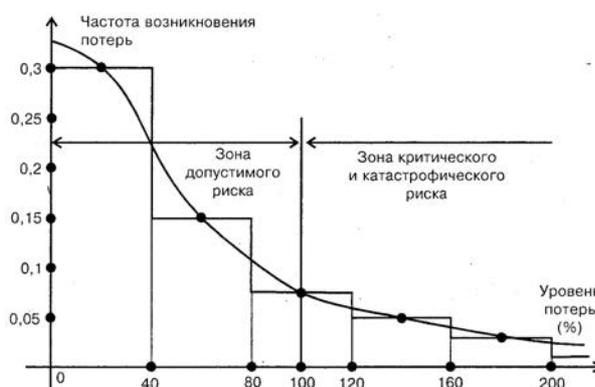


Рисунок 1 – График частот возникновения потерь прибыли

Располагая графиком частот на основе стандартных процедур вычисляется средний уровень (математическое ожидание) потерь.

В процессе принятия управленческого решения о допустимости и целесообразности риска важно представлять не столько вероятность определённого уровня потерь, сколько вероятность того, что потери не превысят приемлемого уровня. Именно это и есть основной показатель риска.

На основании ряда экспертных оценок руководителю можно ориентироваться на следующие предельные значения показателей риска:

- показатель допустимого риска  $V_d=0,1$  (10%);
- показатель критического риска  $V_{кр}=0,01$  (1%);
- показатель катастрофического риска  $V_{кт}=0,001$  (0,1%).

Это означает, что не следует идти на предпринимательскую сделку, если в 10 случаях из 100 можно потерять всю прибыль, в 1 случае из 100 потерять выручку и хотя бы в 1 случае из 1000 потерять весь свой капитал. По крайней мере, такие жёсткие нормативы необходимо соблюдать осторожному, здравомыслящему руководителю фармацевтической организации.

Данная методика используется на кафедре при проведении занятий по составлению бизнес-плана, а также рекомендуется для руководителей аптек.

**Библиографический список**

1. Лозовая, Г.Ф. Риск-менеджмент и прикладной маркетинг фармацевтической организации / Г.Ф. Лозовая, Е.М. Генералова. - М.: МЦФЭР, 2001. - 280 с.
2. Курс экономики / Под ред. Б.А. Райзберга. - М.: ИНФРА-М, 2001. - 716 с.

УДК 001.89:615.15

И.В. Иванова

Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, г. Москва

### Основные тенденции подготовки научных кадров в области фармацевтической химии и фармакогнозии

Успешность реализации стратегических задач по обеспечению граждан квалифицированной медицинской и фармацевтической помощью в значительной степени определяется кадровым потенциалом отрасли.

Проблемы подготовки научных и научно-педагогических кадров, их эффективное использование, создание надлежащих условий для плодотворной педагогической и научно-исследовательской деятельности являются первоочередными для отрасли, и от того, как они будут решены, во многом зависит качество подготовки врачей и провизоров, что в конечном итоге будет способствовать укреплению здоровья населения РФ.

В течение последних 15 лет процессы социально-экономической трансформации предопределили ситуацию, сложившуюся в научной сфере. Ощутимые изменения произошли в кадровом научном потенциале, которые выражаются в абсолютном сокращении числа исследователей, быстром старении и изменении их качественного состава, разрушении преемственности и кадрового баланса в науке.

Средний возраст научных сотрудников в нашей стране, который в 1960 г. составлял 38,5 лет, а в 1992 г. – 43,2 года, сейчас составляет 49 лет, кандидатов наук – 53 года, докторов наук – 61 год [2]. Известно, что в ряде научных направлений наиболее продуктивный возраст, к которому относятся самые значимые открытия или исследования, составляет 27-40 лет, хотя во многих областях науки нередко успех сопутствует и зрелым учёным. В старшей возрастной группе исследователей (которым 60 и более лет) значительна доля исследователей в возрасте 70 лет и старше. В 2002 году она составляла в целом по России 3,8% и в академическом секторе – 6,0%. Только 2,5% докторов наук и 21% кандидатов наук имеют возраст до 40 лет. Средний возраст исследователей заметно превышает средний возраст занятых в экономике России (в 2002 г. последний составлял, по данным Госкомстата России, 39,3 года).

Учитывая, что средний возраст научных и научно-педагогических работников в НИУ и вузах системы Минздравсоцразвития России составляет 45-55 лет [1], в течение ближайших 10 лет произойдёт высвобождение более половины научных сотрудников и преподавателей, замещающих ключевые должности, возможность замещения этих должностей следующим поколением преподавателей, имеющих достаточный опыт работы в вузах и необходимую квалификацию, становится проблематичной.

Для оценки системы воспроизводства кадрового научного потенциала в отрасли, обеспечивающей потребности здравоохранения в кадрах высшей научной квалификации, в 2003 г. на базе *Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения* был сформирован информационный банк данных «*Перспективный план подготовки научных кадров*» на основании данных 97 научных и 54 образовательных учреждений Минздрава России о перспективных планах подготовки научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации на 2003-2005 годы [3].

Анализ полученных данных показал, что в научных организациях и образовательных учреждениях Минздрава России было запланировано выполнение 12266 диссертационных работ, из них 1904 докторских (15,5%) и 10358 кандидатских (84,5%) диссертаций.

Основной базой подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации являются медицинские и фармацевтические вузы, в которых планируется выполнение 9490 диссертаций, в т.ч. 1290 докторских (13,6%) и 8196 кандидатских (86,4%), что подтверждает необходимость увеличения объёмов финансирования вузовской науки. Сравнительно низкое финансирование вузовской науки приводит к тому, что кандидатские и докторские диссертации подготавливаются в большей степени по инициативе самих соискателей, не решая некоторых важнейших проблем здравоохранения.

В настоящее время подготовка кадров высшей научной квалификации осуществляется в соответствии с *Номенклатурой специальностей научных работников*, утверждённой приказом Минпромнауки России от 31.01.2001 № 47, насчитывающий более 400 позиций, которые в определённой мере отражают государственные приоритеты в развитии научных знаний. В области медицинских наук подготовка осуществляется по 54 научным специальностям, в области фармацевтических наук – по 2 специальностям: 15.00.01 «*Технология лекарств и организация фармацевтического дела*» и 15.00.02 «*Фармацевтическая химия, фармакогнозия*».

Анализ перспективных планов показал, что по специальности 15.00.02 в научных организациях и образовательных учреждениях на 2003-2005 гг. было запланировано выполнение 20 докторских (13,8%) и 125 кандидатских (86,2%) диссертационных работ (1,2% от общего количества запланированных диссертационных работ по всем научным специальностям в отрасли). Причём только 2% работ по данной специальности (2 докторские и 1 кандидатская диссертация) выполняются в НИИ – *Научном центре экспертизы средств медицинского применения*.

На кафедрах 15 высших образовательных учреждений Росздрава выполняются 18 докторских и 124 кандидатских диссертации (98% от всех запланированных диссертаций по специальности 15.00.02 и 1,5% от общего количества диссертаций, выполняемых в вузах) со следующими сроками завершения работы по подготовке диссертации: в 2003 г. выполнено 47 работ, в 2004 г. – 32, в 2005 г. запланировано завершение 56 диссертаций, в 2006-2007 гг. – ещё 7 диссертаций. Лидерами по подготовке научных фармацевтических кадров в области фармацевтической химии и фармакогнозия являются *Пермская государственная фармацевтическая академия*, в которой выполняются 3 докторские и 28 кандидатских диссертаций; *Пятигорская государственная фармацевтическая академия* – 1 докторская и 22 кандидатские работы, *Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова* – 4 докторских и 19 кандидатских диссертаций; *Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия* – 1 докторская и 21 кандидатская работа; Курский, Самарский медуниверситеты – по 2 докторские и 6 кандидатских диссертаций; Сибирский медуниверситет – 1 докторская и 6 кандидатских диссертаций. В то же время на фармацевтических факультетах Астраханской, Кемеровской, Тюменской медакадемий, Рязанском медуниверситете запланировано выполнение только 1-2 кандидатских диссертаций по специальности 15.00.02.

Подготовка научно-педагогических кадров в области фармацевтической химии и фармакогнозии осуществляется во всех Федеральных округах РФ. Наиболее крупными центрами подготовки научных фармацевтических кадров являются Приволжский ФО (31%), Центральный ФО (26,2%), Южный ФО (17,2%) и Северо-Западный ФО (15,2%). В Сибирском ФО запланировано выполнение 11 диссертаций (7,6%), в Дальневосточном и Уральском ФО – только 4 диссертации (около 3% от общего количества запланированных по специальности 15.00.02) (рис. 1).

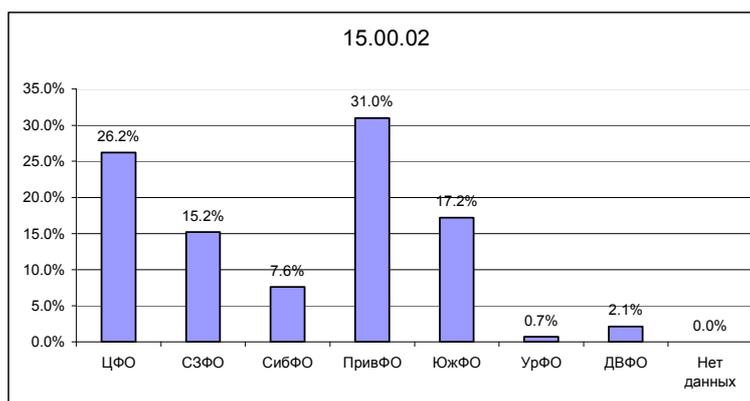


Рисунок 1 – Распределение диссертационных исследований по специальности 15.00.02 по Федеральным округам РФ, %

Следует отметить, что выполнение докторских диссертаций запланировано в пяти Федеральных округах: в Приволжском ФО (8), Центральном ФО (6), Сибирском ФО (2), Северо-Западном и Южном ФО (по 1 докторской диссертации).

Распределение исследователей по полу показало, что большинство диссертаций (56,6%) по специальности 15.00.02 выполняются женщинами.

При этом планируют защищаться молодые провизоры: 24% специалистов в возрасте до 25 лет и ещё 48% в возрасте от 25 до 30 лет. Только 10,3% в возрасте 35-44 года и ещё 5% старше 45 лет выполняют диссертации в области технологии лекарств и организация фармацевтического дела.

Средний возраст соискателей учёной степени доктора фармацевтических наук составляет 41,6 лет и на 2,4 года меньше среднего возраста доктора наук в отрасли (44 года). Структура пополнения докторов фармацевтических наук изменилась в пользу женщин (65%); соотношение среди учёных, выполняющих докторские диссертации в отрасли здравоохранения, обратное: мужчины лидируют в достижении высших учёных степеней (55,2%). Следует отметить, что над подготовкой докторских диссертаций начинают работать более молодые учёные, чем в среднем по отрасли. Так, доля исследователей, выполняющих докторские диссертации в возрасте от 30 до 35 лет (25%), выше, чем в среднем по отрасли (9,3%), что в некоторой степени может свидетельствовать об «омоложении» пополнения фармацевтических научных кадров высшей квалификации.

В возрасте от 35 до 40 лет выполняют докторские диссертации 20,0% исследователей (в отрасли – 19,4%); в возрасте от 40 до 45 лет – 25,0 и 23,9%, соответственно. Только 15,0% исследователей в возрасте старше 45

лет (среднее для докторов наук в отрасли по всем научным специальностям – 46,1%) являются соискателями учёной степени доктора фармацевтических наук.

Молодые провизоры, работающие над кандидатскими диссертациями, на 5,5 года младше тех, кто готовит их в отрасли (26,7 и 32,2 года, соответственно). При этом планируют выполнение кандидатских диссертаций 28,0% исследователей в возрасте до 25 лет (2,7% в среднем для этой возрастной группы в отрасли) и ещё 56,0% лиц в возрасте 25-29 лет (среднее – 41,3%). Только 13,6% специалистов в возрасте 30-39 лет и ещё 2,4% старше 40 лет работают над подготовкой кандидатских диссертаций. Женщины проявляют большую активность в отношении получения кандидатских степеней, чем мужчины. При этом в возрастной группе до 25 лет соотношение по полу равное, а в группах старше 25 лет преобладают женщины (60-100%).

Система послевузовской подготовки научных кадров включает в себя следующие её виды: аспирантуру, докторантуру, а также различные формы повышения квалификации в институтах, на факультетах, курсах и т.п.

В настоящее время предоставление возможности врачам и провизорам повышения уровня научной и педагогической квалификации через аспирантуру и докторантуру регламентировано «*Положением о подготовке научно-педагогических и научных кадров в системе послевузовского профессионального образования в Российской Федерации*», утверждённым приказом *Министерства общего и профессионального образования РФ* от 27.08.98 № 814.

Основными целями подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре и докторантуре является формирование кадровой составляющей научного потенциала отрасли и воспроизводство научных кадров высшей квалификации по направлениям медицинской и фармацевтической науки в соответствии с потребностью практического здравоохранения и фармации.

Анализ распределения запланированных диссертационных исследований по формам выполнения показал: основным звеном формирования кадрового потенциала фармацевтической науки является обучение в аспирантуре. При подготовке фармацевтических научных кадров по специальности «*Фармацевтическая химия и фармакогнозия*» в большей степени, чем по другим научным специальностям, используется эта форма обучения (71,7 и 49,7% в среднем по всем специальностям); только 21,4% исследователей выполняют диссертации в форме соискательства (47,9% в среднем в отрасли).

Завершающим этапом в системе подготовки научных кадров высшей квалификации является докторантура: лишь 6,9% учёных используют её для подготовки докторских диссертаций по специальности 15.00.02.

Средний возраст докторанта составляет 40,8 года, при этом в вузах докторант моложе (38,6 лет). Основная доля докторантов приходится на возрастные группы 30-34 года (30%), 35-39 лет (20%) и 45-49 лет (30%). Среди докторантов большинство (90%) составляют женщины. Интересно отметить, что по данным ВАК в 1995 г. учёную степень доктора фармацевтических наук получили только женщины.

Аспирант на 1 год моложе лиц, выполняющих кандидатские диссертации по специальности 15.00.02 (25,8 и 26,7 лет, соответственно), половина аспирантов – женщины. Следует отметить, что 31,7% аспирантов в возрасте до 25 лет и ещё 58,7% аспирантов в возрасте от 25 до 30 лет проводят исследования в области фармацевтической химии и фармакогнозии.

Средний возраст соискателя учёной степени по специальности 15.00.02 составляет 34,8 года, при этом в отличие от аспирантов только 6,5% соискателей в возрасте до 25 лет выполняют кандидатские диссертации; доля соискателей в возрасте 25-29 лет (29%) в два раза меньше доли аспирантов в этой возрастной группе (58,7%); в три раза больше соискателей (22,6%) в возрасте 30-34 года по сравнению с возрастом аспирантов (7,7%). 2/3 соискателей составляют женщины. Таким образом, доля женщин среди соискателей учёной степени по специальности 15.00.02 возрастает.

Одним из целевых индикаторов процесса воспроизводства научного потенциала является соотношение численности докторов и кандидатов наук. В конце 80-х гг. он составлял, по данным ВАК СССР, пропорцию 1:7. В 1991 г. в период «докторского бума» на одного доктора фармацевтических наук приходилось 3 кандидата, в 1993 г. – 2,7, в 1994 г. – 3,1, что свидетельствует о большем стремлении к получению докторской степени по сравнению с кандидатской. После этого наметился перелом и в 1995 г. на одного доктора фармацевтических наук пришлось 19 кандидатов наук; в 1999 г. – лишь 2,5; в 2000 г. – 6,6; а в 2003 г. – 22,3, свидетельствующий о высокой активности соискателей кандидатских степеней по сравнению с соискателями докторских.

Следует отметить, что это соотношение существенно варьирует по научным специальностям. Так, по специальности 15.00.02 этот показатель составлял в 2001 г. – 2,7; в 2002 г. – 7,4; в 2003 г. – 2,3.

Соотношение запланированных на 2003-2005 гг. докторских и кандидатских исследований по этой специальности составляет 1:6,3 (среднее в отрасли по всем специальностям 1: 5,4). Поскольку кандидаты наук формируют резерв докторов наук, то в будущем отмеченная тенденция может положительно сказаться на численности новых докторов фармацевтических наук. В то же время увеличение этого показателя может косвенно свидетельствовать о недостаточной актуальности и практической значимости ряда проводимых научных исследований в области фармацевтической химии и фармакогнозии.

Данная ситуация также может объясняться рядом факторов, например, таких, как:

- недостаток молодых кадров, желающих повышать свой профессиональный уровень, в частности, в связи с отсутствием материальной заинтересованности и малой престижности данного вида деятельности;
- неудовлетворительные условия для выполнения диссертационных исследований (отсутствие оборудования, реактивов, подопытных животных и т.д.);
- недостаток продуктивных гипотез и теорий по данной научной специальности.

На современном этапе социально-экономического развития нашей страны проблемы подготовки, сохранения и обновления научных кадров должны стать одним из важнейших приоритетов государственной научно-инновационной политики.

Следует подчеркнуть, что эффективное воспроизводство научных кадров в соответствии с потребностями общества возможно при условии, что государство объединит в комплексную систему регулирования все стадии профессиональной карьеры учёного: подготовку научных кадров (вуз, аспирантура), создание условий для реализации творческих способностей, научного и карьерного продвижения, достойный уход на заслуженный отдых. Только так можно создать прочные основы для укрепления и развития отечественной науки.

Для обеспечения единой государственной политики в области подготовки научных медицинских и фармацевтических кадров высшей квалификации, осуществления координации деятельности в этой области, содействия улучшению качественного состава научных кадров, повышению эффективности их подготовки и использования с учётом потребности отрасли здравоохранения, перспектив развития медицинской науки и образования, стратегической и практической важности создания целостной системы воспроизводства научных кадров в здравоохранении необходима разработка специальной ведомственной программы «*Научные кадры*», обеспечивающей учёт, отбор и подготовку научных кадров высшей квалификации для приоритетных направлений медицинской и фармацевтической науки, важнейших инновационных проектов. Составной частью этой программы может быть создание и развитие единой информационно-аналитической системы по подготовке и аттестации научных кадров с целью совершенствования качества системы подготовки научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации в здравоохранении, повышения структурной эффективности системы их аттестации, а также для обеспечения научной, научно-технической и инновационной деятельности медицинских и фармацевтических научных организаций и образовательных учреждений.

#### **Библиографический список**

1. Грачев, С.В. Научно-педагогические кадры медицинских вузов и учреждений последипломного образования системы Минздрава России / С.В. Грачев, А.А. Мартыненко // *Вестник Международной академии наук высшей школы*. - 2001. - № 1(15). - С. 7-16.
2. *Наука России в цифрах: Стат. сборник*. - М.: ЦИСН, 2004. - 198 с.
3. *Вопросы совершенствования подготовки научных кадров в научно-исследовательских учреждениях Минздрава России* / С.Б. Шевченко, С.Б. Ткаченко, В.И. Стародубов и др. // *Здравоохранение Российской Федерации*. - 2004. - № 4. - С. 27-31.

УДК 001.38'89

**И.В. Иванова, Е.Н. Вергейчик**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, г. Москва

### **Меры по повышению привлекательности и престижности научного труда**

На современном этапе проблемы подготовки, сохранения и обновления научных кадров должны стать одним из важнейших приоритетов государственной научно-инновационной политики. При этом центральное место должны занять вопросы повышения престижа научного труда в обществе и создания системы стимулов по привлечению и закреплению молодых специалистов в сфере науки и высоких технологий.

С уверенностью можно констатировать, что именно недооценка этой проблемы является основной причиной ухудшения структурных характеристик кадрового потенциала науки с вытекающими отсюда последствиями для отечественной научно-технической сферы.

В настоящее время объёмы финансирования научных исследований не отвечают сохранению и развитию десятилетиями создаваемого интеллектуального и материально-технического потенциала науки. В расчёте на душу населения внутренние затраты на исследования и разработки в России составляют 98,6 долл. США, во Франции – 598,0 долл., в Японии – 838,4 долл., в США – 964,0 долл., в Швеции – 1149 долл. США [3].

По данным Госкомстата России численность занятых в сфере науки на протяжении 90-х годов прошлого столетия неуклонно сокращалась: в 1992 г. численность персонала, занятого исследованиями и разработками, составила 1532,6 тыс.чел., в 2003 г. – 858,5 тыс. человек (в % к 1992 г. – 56,0%).

Одной из важнейших причин кадрового кризиса науки стало беспрецедентное падение общественного статуса учёных.

Известно, что высокие показатели в области науки и техники в развитых странах базируются на привлекательности и престижности исследовательской деятельности. Социологические опросы позволяют сопоставить место учёного в рейтинге профессий и занятий в России и США. Так, в США по результатам ежегодного исследования (*Harris Poll*), согласно которому производится ранжирование профессий и занятий исключительно по степени престижности в глазах жителей страны, в 2002 г. профессия учёного была самой престижной. Более половины американцев (51%) определили эту профессию в высшей степени престижной, 25% – весьма престижной и 20% – престижной. В России, по данным ВЦИОМ в 1999 г., профессия учёного является престижной в оценках только 1% жителей страны [2,5].

Оптимальное решение этой проблемы требует нормального финансирования НИР, что привлечёт к реализации научно-исследовательских проектов молодых сотрудников, аспирантов и студентов, имеющих желание и навык исследовательской работы.

Известно, что цикл воспроизводства научных кадров носит долгосрочный характер, а источники пополнения кадрового потенциала немногочисленны.

Менее активно стала работать традиционная (сложившаяся до перестроечных времен) система выявления и обучения, поощрения и поддержки талантливой учащейся молодежи, способной к преподавательской и научной деятельности, в частности, проведение научных олимпиад, конкурсов на лучшую научную работу, организация молодежных научных школ и конференций.

Нарушилась также непрерывность цепочки «школа – вуз – аспирантура – докторантура» в научном творчестве. Остаются нерешёнными проблемы поощрения одаренной учащейся молодежи и обеспечения академической мобильности студентов, аспирантов и докторантов.

Основным реальным ресурсом решения данной задачи является молодежь, оканчивающая вузы и обучающаяся в аспирантуре. Данные статистики за последние 7-8 лет демонстрируют устойчивую тенденцию роста численности российского студенчества: с 1990 г. показатель численности студентов на 10 000 населения вырос более чем в два раза: со 190 до 410 человек [4].

Происходит постоянное снижение расходов на подготовку одного студента по сравнению с расходами бюджета на одного среднестатистического гражданина страны, хотя общеизвестно, что специалист с высшим образованием с лихвой окупает расходы на его подготовку. Его вклад в бюджет страны выше вклада представителей других социальных групп.

Социальное расслоение российского общества привело к резкому сокращению источников пополнения студенчества, а, следовательно, и научных кадров. Существенно понизились стартовые возможности одаренных молодых людей из села. По данным обследования выпускников 2002 г., выполненного *Центром по изучению проблем народонаселения МГУ*, существует значительный разрыв в установках выпускников столичных и провинциальных вузов на продолжение образования. Так, в Москве собирались по окончании вуза продолжить учёбу 56% студентов, в Санкт-Петербурге – 48%, в Екатеринбурге – 24%, в Уфе – 14%, в Смоленске – 12% выпускников [1].

В течение последних лет социологи фиксируют, что в числе самых престижных в глазах молодежи профессий – юрист, предприниматель (менеджер, бизнесмен), экономист, банкир, финансист, бухгалтер и т.д., – нет учёных. Однако научная деятельность сама по себе не теряет привлекательности для молодежи. В 2002 г. 61% выпускников *МГУ им. М.В. Ломоносова* в числе приоритетных сфер своей деятельности после окончания вуза назвали и науку. По данным ежегодного мониторинга 20-25% студентов того же университета заявляют о желании работать именно в науке. Российские студенты, отвечая на вопрос: «Хотели бы Вы принадлежать к какой-либо элитной группе?», отдали предпочтение трём из них: бизнес элите (32%), элите искусства (14%) и научной элите (12%) [1].

В *Пятигорской государственной фармацевтической академии* 10% выпускников считают престижной научную деятельность. В студенческом научном обществе 15% всех студентов занимаются экспериментальной научной работой, которая как правило завершается дипломной работой.

Что, по мнению самих молодых людей, может способствовать привлечению молодежи в российскую науку? Опрос выпускников МГУ показал, что к числу наиболее значимых приоритетов относятся: увеличение заработной платы в научной сфере (92,5%), современные приборы и оборудование (47,5%), возможность профессионального и должностного роста (41,4%), условия для полноценной реализации научных амбиций (37,8%) [1].

Совершенно очевидно, что без решения проблемы достойного материального вознаграждения учёных, ни о каком притоке в науку молодежи говорить не приходится. Месячные оклады работников научной сферы РФ по ЕТС для возрастных групп, имеющих 9-14 разряды, находятся ниже официально установленного прожиточного минимума в РФ. Особенно это касается младшей возрастной группы – до 29 лет. А если сравнить показатели уровня оплаты труда российских учёных, гарантированные государством, с критериями МОТ, то все они находятся ниже черты бедности, установленной МОТ.

Оплата труда работников науки, установленная на основе *Единой тарифной сетки* и регулируемая действующими нормативными правовыми актами, не соответствует общепринятым принципам учёта цельности, сложности труда, не говоря о справедливости заработной платы.

Уровень оплаты труда подавляющего большинства учёных, занятых исследованиями и разработками, очень низок. В среднем, по этой категории работников в 2000 г. он составил 2323 руб. в месяц на человека, в том числе в государственном секторе – 2016 руб., в сфере высшего образования – всего 1400,4 руб. [3,4].

О низком уровне оплаты труда профессорско-преподавательского состава и научных сотрудников высших учебных заведений Российской Федерации в 2002 г. свидетельствуют следующие данные. Оклад профессора составил 1755-1890 рублей, доцента – 1510-1630 рублей, старшего преподавателя – 1405-1510 рублей, а оклад преподавателя и ассистента не превышал 1405 рублей. При этом зарплата профессора лишь немногим больше величины прожиточного минимума в целом по стране.

Согласно результатам социологического опроса, проведённого ЦИСН во второй половине 90-х годов в десяти наукоёмких регионах России, желаемый заработок специалистов, занятых исследованиями и разработками, в среднем составил порядка 1 тыс. долларов США. Но реально представляется, что даже 400-500 долл. в месяц могли бы сдержать отъезд учёных из России.

По расчётам специалистов, 300-350 долларов в месяц – это тот минимальный размер оплаты труда, который может удержать в российской науке молодого учёного, не ставящего перед собой цель, во что бы то ни стало уехать за границу [5].

В начале 2004 г. средняя начисленная заработная плата в науке и научном обслуживании равнялась 7082 руб., что в долларовом эквиваленте составляет порядка 250 долл. (примерно на 20% выше, чем в среднем по экономике, и на 3% выше, чем в промышленности).

Отсутствие необходимого притока молодежи ускоряет тревожный и неизбежный процесс старения научных кадров. Средний возраст научных сотрудников в нашей стране, который в 1960 г. составлял 38,5 лет, а в 1992 г. – 43,2 года, сейчас составляет 49 лет, кандидатов наук – 53 года, докторов наук – 61 год [4]. Известно, что в ряде научных направлений наиболее продуктивный возраст, к которому относятся самые значимые открытия или исследования, составляет 27-40 лет, хотя во многих областях науки нередко успех сопутствует и зрелым учёным.

Эти данные могут быть проиллюстрированы на примерах любого вуза. В частности, в *Пятигорской государственной фармацевтической академии* средний возраст кандидатов наук составляет 45,3 года, докторов наук – 56,7%.

К сожалению, существующие на сегодня механизмы (система грантов и федеральных целевых программ, деятельность научных центров, фондов и др.) пока не накопили той «критической массы», которая позволяет добиться возрастной реабилитации науки и сделать профессию ученого привлекательной для молодежи.

Уважение и признание ценности научного труда и, как следствие, повышение общественного статуса учёных обусловлены влиянием множества взаимосвязанных условий и факторов. Первоосновой для обеспечения привлекательности и престижности научного труда является восстановление и развитие интереса к научно-исследовательской деятельности, начиная со студенческой скамьи. В цепочке создания комплексной системы совершенствования управления кадровым потенциалом науки большое место принадлежит системе мер, направленных на создание и развитие различных форм вовлечения студентов в научную деятельность вузов и НИУ.

Помимо привлечения к участию в реализации научных проектов, расширения возможностей прохождения студенческих научных практик, целесообразно разработать новый тип многостороннего контракта «студент – вуз – научная организация-заявитель». Заключение такого рода трёхсторонних соглашений позволяет способным студентам, проявившим интерес к НИР во время обучения в вузе, с одной стороны, своевременно сделать правильный выбор относительно будущей профессии и её приложения в конкретной организации, а с другой стороны, получить необходимую материальную поддержку во время обучения в вузе. В свою очередь заинтересованная организация не просто берёт на работу нового выпускника вуза, но уже получает специалиста, ориентированного на специфические потребности этой организации.

В фармацевтической сфере деятельности крупные фирмы стремятся получить специалисты, уже имеющего учёную степень в определённой сфере деятельности. Особенно это касается вопросов управления или фармакологии.

Повышению интереса к НИР среди студентов и решению задачи воспроизводства научного кадрового потенциала способны эффективно содействовать интегрированные учебно-научные структуры. Это подтверждается практикой функционирования существующих научно-образовательных центров (НУПО). Создание таких центров с современной материально-технической и экспериментальной базой на основе ведущих вузов и НИУ будет способствовать более интенсивному вовлечению студентов в научные проекты с последующим отбором и закреплением наиболее способной молодежи в сфере исследований и разработок.

Необходимо также уделить внимание более широкому участию студентов во всероссийских и международных олимпиадах, конкурсах, научных конференциях, грантах, летних школах и т.п.

Нельзя не отметить развитие научно-исследовательской работы студентов. Подготовка студентов к научной и научно-педагогической карьере является традиционным для высшей медицинской школы. Во всех медицинских учебных заведениях страны работают студенческие научные общества. Ежегодно под эгидой Минобрразования России проводится конкурс на лучшую научную работу студентов по естественным, техническим и гуманитарным наукам.

Более 10 лет проводится «Открытый конкурс на лучшую научную работу студентов по естественным, техническим и гуманитарным наукам» в вузах РФ по разделу «Медицинские науки». В конкурсе приняли участие более 2500 студентов из 60 вузов РФ и стран СНГ. В последние годы отмечается возрастание интереса к конкурсу, что выражается в значительном увеличении количества представляемых ежегодно студенческих научных работ (с 149 в 1997 г. до 204 в 2001 г.) и количества вузов-участников (с 29 в 1997 до 47 в 2001 г.).

Немаловажно также осуществлять непрерывную методическую работу по разработке целевых и многоуровневых учебных программ, ориентированных на студентов – будущих учёных.

Комплексный подход к подготовке научных кадров требует также проработки системы критериев и методов выявления одарённых студентов по основным направлениям фундаментальных и прикладных исследований. Необходимо использовать возможности общества влиять на профессиональные судьбы наиболее одарённых студентов с целью создания максимально благоприятных условий для реализации их творческих способностей в научно-инновационной сфере (по сути речь идёт о рекрутировании самых способных и перспективных молодых людей для работы в российской науке).

Следующим шагом в системе мер, направленных на укрепление и развитие кадрового потенциала науки, являются мероприятия по поддержанию мотивации к продолжительной профессиональной научной деятельности молодых научных работников, включая аспирантов и докторантов, сделавших свой выбор относительно сферы приложения труда.

На этой ступени основной задачей является создание благоприятных условий полноценного развития и реализации профессионального потенциала, повышения результативности научного труда. Для её решения необходимо предусмотреть совершенствование механизмов закрепления талантливой молодежи в российской науке с учётом анализа и обобщения практик, существующих в мировом сообществе. При этом одним из важных подходов, особенно для научно-прикладной сферы, может стать создание «целевых» рабочих мест на разных стадиях научно-инновационного цикла с выходом на коммерциализацию научных разработок и создание инновационного продукта. Успех в реализации такого подхода в значительной мере связан с подготовкой высококвалифицированных менеджеров нового типа в сфере науки и технологий, владеющих современными методами управления сложными организационными структурами и процессами и способных обеспечить эффективное экономическое использование новых знаний в условиях рыночной конкуренции. В этом направлении в настоящее время работает *Президентская программа по подготовке менеджеров*, отвечающих требованиям экономики, основанной на знаниях.

Кроме того, мотивация к научной деятельности молодых ученых должна поддерживаться широкими возможностями творческого роста, научного общения, участия в конференциях, конкурсах, грантах, публикаций, стажировок и т.п.

В условиях хронического недофинансирования работников науки и отсутствия прямых материальных стимулов к закреплению в этой сфере молодых учёных, сами вузы разрабатывают и успешно применяют программы закрепления кадров, защитивших кандидатские и докторские диссертации. Так, например, в МГУ кадровая программа «100+100» даёт возможность внеочередного перевода на должность доцента и профессора молодых людей, защитивших соответствующие диссертации.

В РАН разрабатывается механизм подготовки и защиты докторских диссертаций на контрактной основе. Академия берёт на себя обязательства создать благоприятные условия для подготовки диссертации, материально стимулировать творческий труд соискателя, а он, в свою очередь, будет обязан отработать 5-7 лет в научной организации РАН. Есть интересный опыт решения жилищной проблемы молодых учёных, когда квартира переходит в собственность учёного, но только по завершении срока контракта.

Эффективное воспроизводство научных кадров в соответствии с потребностями общества возможно при условии, что государство объединит в комплексную систему регулирования все стадии профессиональной карьеры учёного: подготовку научных кадров (вуз, аспирантура), создание условий для реализации творческих способностей, научного и карьерного продвижения, достойный уход на заслуженный отдых. Уверенность в престижности, стабильности, высоком статусе и материальной обеспеченности положения учёного в обществе позволит сделать научный труд привлекательным и убедить молодых людей посвятить себя науке, жить и работать в своей стране. Только так можно создать прочные основы для укрепления и развития отечественной науки.

Без выработки системы адресных мер, направленных на поддержание и воспроизводство человеческого капитала в науке, все прочие усилия по сохранению научной отрасли будут неэффективными.

**Библиографический список**

1. Леденева, Л.И. *Российские студенты за рубежом: перспективы возвращения в Россию* / Леденева Л.И., Тюрюканова Е.В. - М.: Страховое ревю, 2002. - 140 с.
2. *Реформирование российской науки: анализ и проблемы* / Миндели Л.Э., Мартыненко А.В., Гудкова А.А., Диссон В.А. - М.: ЦИСН, 2001. - 232 с.
3. *Наука России в цифрах: Стат. сборник*. - М.: ЦИСН, 2003. - 198 с.
4. *Наука России в цифрах: Стат. сборник*. - М.: ЦИСН, 2004. - 198 с.
5. *Некипелова, Е.Ф. Эмиграция и профессиональная деятельность российских ученых за рубежом* / Е.Ф. Некипелова. - М.: ЦИСН, 1998. - 100 с.
6. *Подготовка научных кадров высшей квалификации в России: Стат. сборник*. - М.: ЦИСН, 2004. - 222 с.

УДК 615.22'322:614.27:658.6

**Н.Ш. Кайшева, Н.В. Габриелян, Абдельkrim Манар**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Тенденции регионального рынка и спрос на растительные лекарственные препараты, предназначенные для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы**

Прогрессу в получении растительных лекарственных препаратов (РЛП) способствуют многие факторы: успехи фитохимии и фитофармакологии, создание более совершенных контрольно-аналитических методов, позволяющих объективно оценить качество того или иного лекарственного препарата; введение в культуру и селекция лекарственных растений, благодаря чему обеспечивается получение лекарственных растений и сырья с заданными, стандартными свойствами.

Постоянно растущий спрос на РЛП определяется следующими основными причинами [2]:

- Относительная безопасность действия. Химическая природа лекарственных растений позволяет препаратам на их основе легко включаться в биохимические процессы в организме человека, оказывая многостороннее, мягкое действие даже при длительном применении.
- Незначительное количество побочных эффектов. Это выгодно отличает РЛП от синтетических аналогов.
- Возможность рационального сочетания лекарственных растений между собой и с синтетическими средствами.
- Ценовая доступность.

Неправильно для лечения выдвигать альтернативу: или лекарственное растение или синтетические и изолированные из природных продуктов химически чистые вещества. Совершенно неосновательно противопоставлять одно другому, ибо они не исключают друг друга, а при умелом использовании взаимодополняют. Несомненно, у фитотерапии есть свои недостатки [3], к числу которых следует отнести «постепенность» проявления лечебного эффекта, допустимая далеко не во всех ситуациях. Но в ряде случаев перевес оказывается на стороне преимуществ.

Производителям, оптовым поставщикам и розничным аптечным учреждениям важно иметь информацию о предпочтениях конечных потребителей, поскольку подавляющее большинство РЛС являются препаратами безрецептурного отпуска.

Целью исследования явились маркетинговый анализ структуры регионального рынка фитопрепаратов, изучение спроса на растительные лекарственные средства, в том числе для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, и выявление наиболее востребованных препаратов данной группы.

По различным данным, на территории РФ разрешены к применению в медицинской практике более 600 РЛП. Существуют различные классификации РЛП. Мы придерживались следующей классификации [1,2]:

I. Лекарственное растительное сырьё – высушенные или свежесобранные части лекарственных растений, используемые для получения лекарственных средств. Монопрепараты из лекарственного растительного сырья представляют собой один вид растения цельного или измельчённого. Сборные лекарственные представляют собою смеси нескольких видов сырья.

II. Суммарные неочищенные, или галеновые фитопрепараты содержат биологически активные и сопутствующие вещества.

III. Новогаленовые препараты содержат биологически активные вещества и максимально очищены от сопутствующих и балластных веществ.

IV. Индивидуальные соединения – выделенные из растений биологически активные вещества направленного действия.

V. Комплексные фитопрепараты содержат соединения, выделенные из растений, и вещества нерастительного происхождения (синтетические, эндокринные и др.).

Используя приведённую классификацию, нами проанализирована структура рынка РЛП на уровне аптечных учреждений г. Пятигорска за период июль-сентябрь 2005 г. (табл. 1).

**Таблица 1 – Структура рынка растительных лекарственных препаратов в аптечных учреждениях**

№	Фитопрепараты	Доля группы, %
I	Лекарственное растительное сырье	29
1	Монопрепараты	23
2	Сборы	6
II	Суммарные неочищенные, или галеновые препараты	12
1	Настои и отвары	—
2	Настойки	5
3	Экстракты	5
4	Эликсиры	2
III	Новогаленовые препараты	9
IV	Индивидуальные соединения	33
V	Комплексные фитопрепараты	17
Итого		100

Как следует из табл. 1, наибольший удельный вес среди фитопрепаратов на фармрынке г. Пятигорска (33%) приходится на выделенные из лекарственных растений индивидуальные соединения.

В результате социологического исследования путём многоцелевого тестирования потребителей и покупателей РЛС в аптеках г. Пятигорска получены данные о потребительских предпочтениях по распространенным фармакотерапевтическим группам (табл. 2).

**Таблица 2 – Распределение спроса на растительные лекарственные препараты по фармакотерапевтическим группам**

Фармакотерапевтическая группа	Удельный вес, %
Инфекционные заболевания	28
Заболевания желудочно-кишечного тракта	21
Заболевания сердечно-сосудистой системы	18
Кардиотонические	3
Гипотензивные	1
Спазмолитические	8
Гемостатические	6
Заболевания органов дыхания	8
Другие	25
Всего	100

Как видно из приведённых в табл. 2 данных, сердечно-сосудистые средства растительного происхождения занимают третье место в перечне РЛП, незначительно уступая фитопрепаратам, используемым для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Для более глубокого изучения спроса на самые востребованные сердечно-сосудистые РЛП проведён модифицированный ABC-анализ [1], где в качестве основного исследуемого показателя принималась частота обращений за определённым наименованием РЛП. В результате были выделены три группы: А – с частотой обращения более 5% (высокий спрос), В – частота обращений от 1 до 5% (средний спрос) и группа С – менее 1% (низкий спрос). Для каждой группы был определён удельный вес в ассортименте 32 наиболее покупаемых средств на основе лекарственных растений и показатель общей частоты обращений. В группу А вошли следующие РЛП: валерианы настойка, валидол, валокордин, валокормид, капли Зеленина, корвалол, коргликон, ландыша настойка, ландышево-валериановые капли, пустырника настойка, родиолы экстракт жидкий, элеутерококка экстракт жидкий. В группу В вошли препараты: адонис-бром, биовиталь, дигитоксин, кардиплант, лантозид, ново-пассит, пиона настойка, платифиллина гидротартрат, резерпин, успокоительные сборы. В группу С отнесены следующие РЛП: адонизид, аймалин, аллапинин, винканор, винкапан, дигоксин, допельгерц мелисса, кордигит, персен, ультравит. Обобщённые данные по выделенным группам выглядят следующим образом: группа А – самые покупаемые фитопрепараты. Частота обращений составляет 24,2%. В группу вошли 12 наименований РЛП, что составляет 37,5% исследуемого ассортимента. Группа В – фитопрепараты со средним значением обращаемости. Их доля среди приобретенных РЛП составляет 61,6%. В группу вошли 10 наимено-

ваний, что составляет 31,3% ассортимента. Группа С – фитопрепараты с низким значением обращаемости. Общая частота обращений составляет 14,2%, на данную группу приходится 31,2% ассортимента.

Таким образом, изучение спроса на сердечно-сосудистые РЛП в аптеках г. Пятигорска показало, что данный рынок имеет значительные перспективы для дальнейшего развития, поскольку потребительские предпочтения в целом направлены в сторону натуральных природных продуктов, а сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в системе распространённых заболеваний.

#### **Библиографический список**

1. Евдокимова, О.В. Средства растительного происхождения в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы / О.В. Евдокимова // Новая Аптека. – 2005. - № 7. – С. 29-34.
2. Самылина, И.А. Лекарственные растения: опыт и перспективы / И.А. Самылина, Г.Е. Пронченко, М.В. Кашиникова // Новая Аптека. – 2001. - № 1. – С. 64-69.
3. Цветаева, Е.В. Ограничения к применению препаратов из лекарственных растений / Е.В. Цветаева, В.П. Сафонов // Новая Аптека. – 2001. - № 3. – С. 17-28.

УДК 614.26:27(470.638)

**Н.Ш. Кайшева, С.Т. Фахириди**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Проблемы борьбы с распространением фальсифицированных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Кавказских Минеральных Вод**

Обеспечение качества, особенно основных (жизненно важных), лекарственных средств (ЛС) имеет исключительное значение в деле эффективной реализации национальной лекарственной политики и программы здравоохранения. Употребление фальсифицированных (контрафактных) ЛС связано с риском для здоровья людей, так как большинство таких средств не отвечает стандартам качества. Их производство и распространение является экономическим преступлением, поскольку отрицает патентное право и право на зарегистрированные торговые марки, нанося этим ущерб законопослушным производителям.

В соответствии с новой редакцией Федерального Закона № 86 от 5 июня 1998 года (в ред. Федеральных законов № 5-ФЗ от 02.01.2000, № 196-ФЗ от 30.12.2001, № 15-ФЗ от 10.01.2003, № 86-ФЗ от 30.06.2003, № 122-ФЗ от 22.08.2004).

В соответствии с поправками в данный закон:

- фальсифицированное лекарственное средство – лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о составе (или) производителе лекарственного средства (абзац введён Федеральным законом от № 122-ФЗ от 22.08.2004);
- недоброкачественное лекарственное средство – лекарственное средство, пришедшее в негодность, и (или) лекарственное средство с истекшим сроком годности (абзац введён Федеральным законом от № 122-ФЗ от 22.08.2004).

Различают пять типов фальсифицированных ЛС [1,2]:

- «препарат-пустышка» – препарат без содержания активного ингредиента;
- «препарат-имитация» – препарат, в котором активный ингредиент заменён на более дешёвый и менее эффективный;
- «изменённое лекарство» – препарат, содержащий тот же активный ингредиент, что и оригинал, но в большем или меньшем количестве;
- «препарат-копия» – препарат, содержащий тот же активный ингредиент, в том же количестве, но происхождение субстанции неизвестно;
- «препарат-замена» – препарат, в котором активный ингредиент заменён другим ингредиентом с иным спектром фармакологического действия.

Анализируя факторы, способствующие распространению фальсифицированных ЛС, в качестве наиболее значимых факторов можно отметить следующие [1]:

- несовершенство нормативно-правовой базы в сфере обращения ЛС;
- присутствие на фармацевтическом рынке большого числа посредников, что затрудняет эффективное внедрение мер контроля со стороны государства;
- несовершенство практики контроля качества ЛС;
- высокие цены на ЛС, низкая платёжеспособность населения;
- неэффективное сотрудничество между заинтересованными сторонами. Нежелание оптовиков и производителей сообщать в контролирующие органы о фальсификации ЛС мешают национальным органам власти пресекать эту деятельность.

По фармакологическому признаку основную долю фальсифицированных ЛС составляют сердечно-сосудистые ЛС, противомикробные и антибиотики, витамины, ферментные препараты, антигистаминные, гепатопротекторы и др. В 2001 г. чаще всего выявлялись случаи фальсификации препаратов: нистатин таблетки, эссенциале капсулы, рулид таблетки; в 2002 г. – трихопол таблетки, Лив-52 таблетки, валокордин раствор, супрастин таблетки, мезим таблетки; в 2003-2004 г. – но-шпа раствор, таблетки, трентал таблетки, кавинтон ампулы, клаворан порошок, церукал ампулы и др.

В качестве форм организационной работы по борьбе с распространением фальсифицированной лекарственной продукции, на наш взгляд, необходимо использовать следующее:

- развитие взаимодействия субъектов фармацевтического рынка и контролирующих структур;
- мониторинг базы данных ЛС фальсификатов;
- создание системы медико-фармацевтической информации на базе Центра по контролю качества ЛС;
- проведение семинаров, совещаний, учебы, для провизоров, по вопросам качества ЛС;
- оповещение населения о некачественных и фальсифицированных ЛС («горячая линия», «стоп-листы»);
- оперативная передача информации аптечным организациям, лечебно-профилактическим учреждениям;
- контроль изъятия и уничтожения фальсифицированных ЛС;
- взаимодействие со средствами массовой информации;
- укрепление ресурсного обеспечения системы контроля качества ЛС;
- совершенствование существующих форм и методов работы с учётом нормативно-правовых ограничений применительно к фармацевтической отрасли.

Таким образом, учитывая многогранность проблемы фальсификации ЛС и особенности регионального фармацевтического рынка, необходимо создание единой нормативно-правовой базы, противодействующей появлению на рынке контрафактной лекарственной продукции.

#### **Библиографический список**

1. Лошаков, Л.А. Законодательное и нормативное регулирование лекарственного обеспечения на уровне субъектов Российской Федерации / Л.А. Лошаков, А.А. Лин, С.В. Синотова // *Экономический вестник фармации.* – 2003. - № 5. – С. 5-8.
2. Селютин, О.А. Фальсифицированные лекарственные средства. Опыт работы по борьбе с подделками ЛС в Воронежской области / О.А. Селютин // *Экономический вестник фармации.* – 2003. - № 12. – С. 52-55.

УДК 614.27

**Н.Н. Карева, Н.В. Язневич**

**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург**

### **Лекарственное обеспечение населения в системе медицинского страхования**

Организация лекарственного обеспечения (ЛО) населения является одним из приоритетных направлений в осуществлении социальной политики. В России система общественного здравоохранения, рассматриваемая с точки зрения организации её финансирования и управления, включает две подсистемы: бюджетного финансирования и обязательного медицинского страхования (ОМС). Медицинская помощь и ЛО, предоставляемые населению в соответствии с *Программой государственных гарантий обеспечения граждан РФ бесплатной медицинской помощью* (утверждена *Постановлением Правительства РФ № 690 от 26.11.2004*) финансируется как за счёт ОМС, аккумулируемых в фондах ОМС (рис. 1), так и за счёт средств бюджетов всех уровней. Например, основная часть государственных и муниципальных медицинских учреждений Санкт-Петербурга финансируется одновременно за счёт бюджетных средств и средств ОМС.

Правительство РФ в марте 2003 г. одобрило *Концепцию модернизации ОМС*. Основа модернизации системы ОМС – это укрепление финансовой базы, в том числе путём создания системы совместного финансирования ЛО за счёт средств обязательного и добровольного медицинского страхования (ДМС), средств работодателей, личных средств граждан. Функционирующая система ОМС должна охватывать все слои населения и удовлетворять первостепенные потребности в медицинской и фармацевтической помощи.

В системе медицинского страхования Санкт-Петербурга на сегодняшний день работают как петербургские страховые компании (СК), так и филиалы московских СК. На рис. 2 представлена доля СК, занимающихся ОМС и ДМС, только ОМС или только ДМС.



Рисунок 1 – Обеспечение населения Санкт-Петербурга бесплатной медицинской помощью за счёт средств ОМС

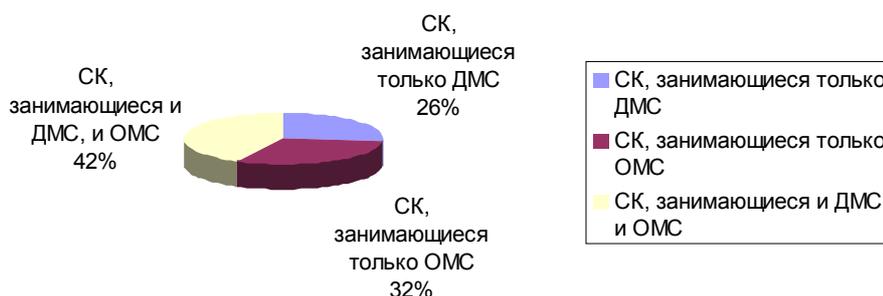


Рисунок 1 – Страховые компании, работающие в системе медицинского страхования г. Санкт-Петербурга

По оценкам ведущих рейтинговых агентств в области страхования («Эксперт РА», «АВК – Ценные бумаги») на сегодняшний день в России реализовано около 6 млн. различных пакетов программ ДМС. Сейчас СК вынуждены проводить политику удешевления реализуемых пакетов, зачастую урезая объёмы предоставляемых медицинских услуг. И, соответственно, клиенты из соображений экономии пока не заинтересованы в расширении пакетов, в частности, за счёт включения в программы амбулаторного обслуживания элементов фармацевтического страхования. В СК Санкт-Петербурга ЛО входит лишь в состав полиса на экстренную госпитализацию и стационарное лечение, т.е. оплачиваются только те медикаменты, которые реально необходимы, и потребность в которых возникла непредвиденно. При этом, как правило, компенсируются расходы застрахованного на фактически приобретённые лекарства, либо требуемые лекарства предоставляются в момент госпитализации или (реже) необходимые лекарства предоставляются ему страховой компанией бесплатно через аптечные учреждения. Оплачены могут быть любые лекарства, однако их совокупная стоимость не должна превышать страховой суммы, установленной в договоре. Программы ДМС, предусматривающие компенсацию расходов застрахованного пациента на лекарства, которые были выписаны врачом при амбулаторном лечении, предлагают отнюдь не все СМО, осуществляющие ДМС. Проведённые исследования показали, что в Санкт-Петербурге фармацевтическим страхованием занимаются четыре СК: «Вирилис+», «Капитал-полис», «Прогресс-Нева» и «РОСНО».

СК «Вирилис+» предоставляет ЛО только в программе «Амбулаторная – Элитная», стоимость которой составляет 1500–2000 долл. США в год. ЛО осуществляется по следующей схеме: врач выписывает больному-

застрахованному рецепт на ЛП. Застрахованный покупает ЛП за свой счёт в аптеке, заключившей договор со страховой компанией, и предоставляет чек в СК, которая и возвращает денежные средства клиенту. СК «Капитал-полис» ЛО в рамках амбулаторного обслуживания предоставляется в полном объёме только в программах с высоким диапазоном цен (350-600 долл. США в год). В данной СК существует собственный медицинский центр, которая заключила договор с одной аптекой. В аптеке больной-застрахованный может получить по рецепту личного врача или врача-куратора ЛП, не оплачивая их, а аптека, в свою очередь, представляет счёт на оплату в финансовый отдел СК. СК «Прогресс-Нева» предоставляет ЛО по программам амбулаторного обслуживания только для юридических лиц по следующей схеме: больной-застрахованный обращается к врачу ЛПУ, к которому он прикреплен по договору. Врач, в свою очередь, выписывает рецепт на ЛП. Застрахованный вместе с рецептом, полисом, паспортом, справкой от врача, подтверждающей диагноз, идёт в аптеку и оплачивает 70% стоимости ЛП, остальные 30% стоимости ЛП возмещает СК по договору. СК «РОСНО» заключила договор с фармацевтической компанией «Фармадом», которая в сети своих аптек предоставляет скидки клиентам компании, в зависимости от объёма приобретаемых ЛП (5-15%). Для получения ЛП со скидкой больному-застрахованному необходимо предоставить в аптеке рецепт, полученный от врача ЛПУ, к которому он прикреплен по договору страхования, полис страхования и паспорт. Финансовый отдел СК возмещает стоимость скидки фармацевтической компании «Фармадом» по договору.

Таким образом, возрастание доли финансового участия населения в области получения медицинской и фармацевтической помощи (ДМС, платные медицинские услуги) должно сопровождаться увеличением возможностей потребительского выбора, формированием экономически мотивированного потребителя, осознающего ответственность за сохранение своего здоровья. Расширение форм и способов участия населения в процессе финансирования и предоставления медицинской и фармацевтической помощи, развитие негосударственного сектора здравоохранения должны привести на наш взгляд к модернизации системы медицинского страхования в России, в том числе к возможности реализации совместных программ ОМС и ДМС и устранения практики «двойной оплаты» одной медицинской услуги, оказываемой медицинскими учреждениями.

#### Библиографический список

1. Вялков, А.И. О необходимости внедрения новых экономических моделей в здравоохранении / А.И. Вялков // Экономика здравоохранения. - 2001. - № 1. - С. 5-11.
2. Тэгай, Н.Д. Некоторые аспекты деятельности государственных и негосударственных медицинских учреждений в реализации территориальных программ ОМС / Н.Д. Тэгай, А.А. Сайтгареева // Здравоохранение. - 2002. - № 9. - С. 53-56
3. Грищенко, Н.Б. Здравоохранение и добровольное медицинское страхование: перспективы сотрудничества / Н.Б. Грищенко // Экономика здравоохранения. - 2002. - № 4. - С. 9-11.

УДК 615.45:618.15-002:614.27:658.6

М.Ю. Кобыльченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых при лечении кольпитов

В последние годы с ростом числа воспалительных заболеваний женских половых органов всё большее внимание уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с воспалением. На ежедневном приеме гинеколог у основной части пациенток (около 80%) обнаруживает воспалительные заболевания половых путей. В России с 1995 по 1998 гг. число женщин в впервые в жизни установленным диагнозом хламидиоза (на 100 тыс. женщин) выросло с 113,6 до 139,8; уреоплазмоза – с 74,2 до 130,0; урогенитального кандидоза – с 268,0 до 426,5 случаев. Вагинальный кандидоз, трихомонадный вагинит и смешанный неспецифический вагинит относятся к преобладающим формам инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей. С помощью комплексных диагностических лабораторных методов устанавливают наиболее частых возбудителей кольпитов: *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis* и др., лечение проводят в зависимости от типа возбудителя [1].

Целью исследования явилось изучение ассортимента лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения инфекционно-воспалительных кольпитов.

Основываясь на федеральном руководстве по использованию ЛС и данных контент-анализа официальных источников информации (Регистр ЛС России 2004, 2005; справочник Видаль 2004, Видаль Аптека 2002; Государственный реестр ЛС) были проанализированы ЛС для лечения кольпитов.

Общая характеристика ЛС для этиотропной лекарственной терапии: 49 международных непатентованных наименований, 133 торговых наименований (ТН), 407 лекарственных препаратов (ЛП) с учётом форм выпуска и дозировок, 5 терапевтических групп, 7 подгрупп, 3 группы АТС-классификации. В ассортименте большая часть

приходится на антибиотики (37%), противогрибковые (28%), синтетические антибактериальные средства (20%).

Ниже приведён перечень фармакотерапевтических подгрупп с указанием действующих веществ, количества ТН, числа ЛП с учётом форм выпуска и дозировок на примере антибиотиков.

**Таблица 1 – Перечень фармакотерапевтических подгрупп антибиотиков для лечения кольпитов**

Фармакотерапевтическая группа	Действующее вещество	Количество торговых наименований	Количество лекарственных препаратов
Аминогликозиды	Неомицин	1	1
Макролиды и азалиды	Азитромицин	6	10
	Эритромицин	4	28
	Рокситромицин	8	16
	Спирамицин	1	3
	Джозамицин	2	5
	Кларитромицин	5	12
Линкозамиды	Клиндамицин	8	16
Тетрациклины	Доксициклин	14	31

При лечении кольпитов широко применяются ЛС для местной терапии (суппозитории, гели, таблетки, крема). Среди них для лечения кандидозного вагинита наибольшее количество приходится на препараты клотримазола – 56%, для лечения трихомонозного вагинита – на препараты метронидазола (85%).

Классификация АТС (анатомио-терапевтическо-химическая классификация) позволяет охарактеризовать ассортимент ЛС по действию на определенные органы с учётом химической структуры. Анализ ассортимента ЛС по АТС-классификации позволил установить, что по количеству препаратов 62% относятся к группе J (противомикробные препараты для системного применения), 32% – к группе G (мочеполовая система и гормоны) и 6% – к группе D (дерматотропные препараты). Монокомпонентных препаратов в ассортименте большинство – 98%, только 2% приходится на комбинации антисептиков с антибиотиками и противогрибковыми ЛС.

В структуре препаратов по производственному признаку отечественные ЛС занимают 11%, которые представлены фирмами: «Синтез АКО», «Биосинтез», «Биохимик», «Верофарм», «Акрихин», «Нижфарм» и др. Среди зарубежных стран-производителей лидерами по предложению ЛС являются Индия – 6% (фирмы: *Glenmark Pharmaceuticals Ltd.*, *Dr. Reddys laboratories Ltd.* и др.), Германия – 5% (*Hexal AG*, *Ratiopharm GmbH*, *Merckle GmbH* и др.), Польша – 2% (*Polpharma Pharm.* и др.). Также лекарственные средства для лечения данной нозологии предлагают США, Израиль, Венгрия, Бельгия, Нидерланды, Югославия, Белоруссия, Дания и др.

Среди лекарственных форм для внутреннего применения преобладают таблетки, остальное приходится на капсулы, драже. Основная часть лекарственных форм для местной терапии представлена суппозиториями, далее следуют таблетки вагинальные; также присутствуют гели, растворы, аэрозоль, мази. Единственная вакцина «Солко-триховак» представлена Швейцарской фирмой *ICN Pharmaceuticals Switzerland Ltd* [2].

Лечение воспалительных заболеваний гинекологических больных должно быть комплексным и кроме вышеперечисленных фармакотерапевтических групп используют следующие ЛС: иммуномодуляторы, ферменты, нестероидные противовоспалительные средства, зубиотики, регенеранты и репаратанты, витамины, лекарственное растительное сырьё и др.

Результаты данного анализа подтверждают необходимость дальнейшего комплексного исследования наличия ЛС для лечения кольпитов отдельной этиологии на локальном фармацевтическом рынке.

**Библиографический список**

1. Яглов, В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза / В.В. Яглов // *Гинекология*. - 2001. - Т. 1, № 3. - С. 19-22.
2. Дремова, Н.Б. Методическое обеспечение фармакоэкономических исследований в условиях аптеки / Н.Б. Дремова // *Новая аптека. Директор аптеки*. - 2003. - № 8. - С. 18-24.

УДК 615.322'324+615.015.32

*Е.Л. Ковалева, В.Л. Багирова, И.А. Баландина, М.Н. Лякина*

Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва

### **Особенности представления фармацевтической части регистрационного досье на гомеопатические лекарственные средства и лекарственные средства растительного и животного происхождения**

Ключевым элементом системы обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств является их регистрация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития проводит большую работу по упорядочению и оптимизации всей процедуры государственной регистрации. Одним из звеньев этой работы является чёткая регламентация данных, документов, сведений, представляемых на экспертизу. Институт стандартизации лекарственных средств (ИСЛС) Научного центра экспертизы средств медицинского применения уполномочен проводить документальную экспертизу фармацевтических данных регистрационного досье.

При пред- и пострегистрационной экспертизе в ИСЛС изучается научно-технический уровень нормативной документации, регламентирующей качество данного лекарственного средства (КС), и соответствие современным требованиям, в том числе соответствие показателей качества требованиям ведущих зарубежных фармакопей и зарегистрированных в РФ аналогов, обоснованность выбираемых тестов, методов, оптимальность значений норм качества, стабильность препарата в заявляемых видах упаковки.

В Федеральном законе № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» [5], ОСТ 91500.05.001-01 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [1], Приказе МЗ РФ № 225 от 28.05.2003 «Об утверждении Положения о порядке проведения государственного контроля эффективности и безопасности лекарственных средств на территории РФ» [2] указаны сведения, данные, материалы, необходимые для оценки качества, эффективности и безопасности ЛС, но они не конкретизированы в зависимости от цели экспертизы и специфики ЛС.

На основании информационно-аналитического изучения международного опыта [3,4] и обобщения опыта работы Фармакопейного комитета, ИСЛС были подготовлены *Методические рекомендации*, которые представляют собой стандарты формирования фармацевтической части регистрационного досье в зависимости от цели проведения экспертизы (регистрация, продление срока действия регистрационного удостоверения или внесение изменений в нормативную документацию), от новизны ЛС (оригинальное, новое в РФ, воспроизведенное), вида ЛС (субстанция, готовая лекарственная форма, ГСО), технологии получения и происхождения ЛС (синтетическое, гомеопатическое, растительного или животного происхождения).

Досье на лекарственное растительное сырьё (ЛРС) зарубежных фирм должно включать сведения об ареале производящих растений, районах заготовки сырья, фазах заготовки ЛРС. Отечественные производители представляют согласованные с ВИЛАР справку о состоянии сырьевой базы для производства ЛРС в РФ и *Инструкцию по заготовке и первичной переработке сырья для ЛРС*. В материалах дела должны содержаться данные о том, в каком виде используется ЛРС (свежем, высушенном, после обработки и т.д.), о химическом составе ЛРС/сбора и водных извлечений (для потребительских упаковок), обоснование способа приготовления, срока годности и условий хранения водных извлечений из ЛРС/сбора по содержанию в них биологически активных веществ и характеру органолептических свойств. Представляются также результаты фракционного ситового анализа цельного, измельчённого сырья, порошка ЛРС/сбора. Для обеспечения безопасности применения ЛРС в обязательном порядке в досье включают результаты определения содержания радионуклидов в ЛРС.

Особенность гомеопатических ЛС заключается в невозможности проведения не только количественного определения активных компонентов, но зачастую и их идентификации. Матричные настойки, являющиеся фактически активными субстанциями для гомеопатических ЛП, в настоящее время не подлежат обязательной регистрации в РФ. В связи с этим комплект документов, представляемых на экспертизу для согласования ФСП (фармакопейной статьи предприятия), обязательно включает копии типового опытно-промышленного или промышленного регламента производства. В нормативной документации на гомеопатические лекарственные препараты отечественного и зарубежного производства гарантируется предоставления сертификатов на исходные матричные настойки животного и растительного происхождения и тритурации минерального происхождения при поставке каждой серии препарата и соответствия компонентного состава (качественного и количественного) составу, указанному в ФСП/НД.

Поскольку не все заболевания животных в настоящее время можно диагностировать на ранней стадии (например, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота) и технология получения ЛС не обеспечивает полной вирусной безопасности, в регистрационное досье на ЛС животного происхождения представляются гарантии от фирм-производителей, что сырьё, используемое для приготовления ЛС, получают из хозяйств, благополучных по эпидемиологической ситуации.

Согласно директиве 75/318/ЕЕС [3] в тех случаях, когда в состав лекарственного препарата входят компоненты животного происхождения, в досье представляются следующие сведения: страна происхождения, вид животных, ткань, органы или жидкости организма, используемые для их получения, назначение используемого материала (активный компонент, вспомогательный компонент, исходный материал для производства вспомогательного или активного компонента).

Представление фармацевтической части регистрационного досье на ЛС в полном соответствии приведённому в *Методических рекомендациях* перечню документов и данных позволит в значительной степени ускорить процесс экспертизы как на этапе приёма документов, так и при рассмотрении нормативной документации в ИСЛС, а также поможет заявителям при подготовке и формировании регистрационного досье.

#### **Библиографический список**

1. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».
2. Приказ Министерства здравоохранения № 223 от 28.05.2003 «Об утверждении Положения о порядке проведения государственного контроля эффективности и безопасности лекарственных средств на территории Российской Федерации».
3. «Фармацевтический сектор: общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС». - Киев: «Морион», 2002. – 255 с.
4. «Фармацевтический сектор: основы современного законодательства в Европейском союзе». – Киев: «Морион», 2002. – 95 с.
5. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22 июля 1998 г., № 86-ФЗ.

УДК 615.2/.3:615.032

**Г.Н. Ковальская, Т.Л. Мороз**

**Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск**

### **Комбинированная инъекционная фармакотерапия: проблема совместимости компонентов в одном шприце и в инфузиях**

Проблема рациональной фармакотерапии в учреждениях здравоохранения стационарного типа имеет наибольшее практическое значение при совместном введении ЛС в одном шприце и в инфузиях. Сложившийся в Российской Федерации порядок приготовления и использования сочетаний лекарственных препаратов (ЛП) в одном шприце и в инфузиях не пересматривался в течение нескольких десятилетий, поэтому в настоящее время он не соответствует современным требованиям к эффективности и безопасности комбинированной фармакотерапии и не способствует ресурсосбережению в здравоохранении [1,2].

Целью исследования было выявление нерациональных сочетаний ЛП в одном шприце и в инфузиях, определение их распространенности и характера взаимодействия. Для этого был проведён анализ комбинированных назначений ЛС при проведении инъекционной фармакотерапии на предмет их рационального использования, в частности, фармацевтической совместимости входящих компонентов. В качестве источников информации были использованы истории болезней с листами врачебных назначений ЛП в отделениях хирургического и терапевтического профиля, в процессе исследования использовались методы сравнительного анализа.

Ранее было установлено, что инъекционная фармакотерапия широко используется в учреждениях здравоохранения стационарного типа Восточно-Сибирского региона (Иркутская, Читинская области, республика Бурятия). Чаще всего такие назначения встречаются в крупных лечебных учреждениях республиканского и областного уровня, что объясняется несколькими причинами: значительно лучшим финансированием и, соответственно, большими возможностями для закупки инъекционных ЛП, а также более тяжёлым контингентом больных, которым необходимо проведение интенсивной инъекционной фармакотерапии [3,4].

В качестве основного объекта исследования было выбрано ГУЗ «Иркутская государственная областная клиническая больница» (ИГОКБ), как крупное многопрофильное лечебное учреждение.

В результате проведённых исследований было установлено, что несовместимые сочетания ЛП в одном шприце и в инфузиях назначаются врачами во всех отделениях ИГОКБ, за исключением отделения хронического гемодиализа.

В ИГОКБ несовместимые сочетания применялись в гематологическом отделении только в 10,0% случаев комбинирования ЛС; неврологическом – 10,9%; в нефрологическом – 12,5%; довольно часто в проктологическом – в 29,6% случаев; микрохирургии – 31,2%; урологическом – 33,3% и чрезвычайно высокий уровень их использования был в гастрохирургии – 44,7%; гинекологическом отделении – 47,3%; отделении пульмотерапии – 48,5%.

По характеру протекающих взаимодействий в лекарственных смесях выделены три группы. К группе 1 относятся смеси, содержащие ЛП, которые не рекомендуется вводить в сложную инфузионную смесь или смешивать в одном шприце ни с какими другими ЛП. К группе 2 относятся лекарственные смеси, в которых неправильно выбраны растворители или разбавители для ЛП. Остальные несовместимые сочетания ЛП отнесены в

группу 3. В основном это взаимодействия из 1 (28,5%) и 2 (56,9%) групп, на 3 группу приходится в среднем 14,6%.

Установлено, что выбор растворителей и разбавителей при проведении комбинированной инъекционной фармакотерапии проводится лечащими врачами без учёта требований нормативной документации, указаний, содержащихся в инструкциях на лекарственные препараты, и рекомендаций справочной литературы. Нерациональный выбор растворителя или разбавителя отмечается практически во всех отделениях ИГОКБ при введении следующих ЛС: трентал, аскорбиновая кислота, абактал, эуфиллин, рибоксин, контрикал, анальгин, линкомицин, окситоцин, магния сульфат, димедрол, калия хлорид, коргликон, строфантин-К и другие.

Как правило, в качестве основных растворителей и разбавителей при проведении комбинированной инъекционной фармакотерапии используются изотонический раствор натрия хлорида и растворы глюкозы различной концентрации от 5 до 20%, а в отдельных случаях – 40%.

В некоторых случаях врачи самостоятельно принимают решения по замене рекомендуемых растворителей и разбавителей более сложными по составу. К типичным ошибкам врачебных назначений можно отнести назначение растворов ЛП с высокой реакционной способностью, таких, как аскорбиновая кислота, трентал, эуфиллин, анальгин в сочетании с раствором Рингера, плазмозамещающими средствами гемодез и реополиглюкин, растворами «Ацесоль», «Дисоль» и «Трисоль».

Из группы 2 чаще всего в различных комбинациях назначаются следующие ЛС, которые не рекомендуется вводить в сложную инфузионную смесь или смешивать в одном шприце ни с какими другими ЛС: аскорбиновая кислота, эуфиллин, диазепам, анальгин, магния сульфат, кальция хлорид, фуросемид, диклофенак, гепарин, натрия гидрокарбонат, витамины группы В, солкосерил, инсулин человеческий.

Широко используется в большинстве учреждений здравоохранения пропись с недоказанной эффективностью, так называемая «поляризирующая смесь» (инсулин – 16 ЕД; раствор калия хлорида 10% – 30,0; раствор глюкозы 13% – 400,0), в которую дополнительно вводят растворы таких ЛП, как магния сульфат, строфантин, рибоксин, эуфиллин и аскорбиновая кислота.

В различных комбинациях с другими ЛП в одном шприце часто используется 50% раствор анальгина, который обычно сочетают с 1% раствором димедрола, 2% раствором папаверина, 2% раствором промедола, 5% раствором аскорбиновой кислоты.

Несовместимые сочетания ЛС из 3 группы встречаются значительно реже. Но пропись, содержащая 1% раствор дибазола – 1 мл и 2% раствор папаверина гидрохлорида – 1 мл традиционно в течение многих лет используется практически во всех учреждениях здравоохранения. При сочетании этих двух ЛС происходит взаимное понижение растворимости и выпадение в осадок основания папаверина, что в итоге приводит к значительному снижению терапевтической эффективности обоих компонентов.

Таким образом, проведённый нами анализ назначений лекарственных смесей в одном шприце и в инфузиях убедительно показал, что во всех исследуемых учреждениях здравоохранения стационарного типа Восточно-Сибирского региона проводится нерациональная фармакотерапия, что значительно снижает эффективность лечения и безопасность больных.

#### Библиографический список

1. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справочное пособие для врачей и фармацевтов / Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. – Харьков: Мегapolis, 2002. – 784 с.*
2. *Взаимодействие лекарственных средств / С.Ю. Истратов, Е.В. Брайцева, И.Р. Вартамян и др. // Новая аптека. – 2000. - № 9. – С. 34-38.*
3. *Ковальская, Г.Н. Несовместимые сочетания лекарственных средств при инъекционном способе введения: проблемы и пути решения / Г.Н. Ковальская // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2003. - № 3. – С. 44-47.*
4. *Ковальская, Г.Н. Лекарственная помощь: комбинированная инфузионная терапия / Г.Н. Ковальская // Новая аптека. – 2004. - № 10. – С. 20-24.*

УДК 615.272.4'45:614.27:658.7

С.Ю. Кондратов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

#### Анализ отдельных фармакоэкономических параметров гипополидемических лекарственных средств

Проблема рационального использования гипополидемических лекарственных средств требует научного обоснования основных принципов её реализации и принятия решений в методологическом и законодательном плане. Особое к себе внимания в условиях реорганизации и трансформации медицинской помощи населению требует лекарственная обеспеченность, что связано с её высокой экономической составляющей в расходах здравоохранения [1].

Достижение нового качественного уровня лекарственного обеспечения населения ГПЛС в сложившихся жестких условиях ограниченности финансовых ресурсов невозможно без совершенствования эффективности использования ресурсов, направленных на их закупку. Одним из способов рационального использования финансовых средств бюджета здравоохранения являются централизованные закупки ЛС и ИМН для лечебно-профилактических учреждений. Централизованное обеспечение решает задачу стабильного обеспечения лечебно-диагностического процесса лекарственными средствами [2].

Важнейшим шагом для увеличения отдачи от затрат на приобретение ГПЛС является рациональный процесс их отбора. Кроме того, при рациионировании должны быть исключены методы лечения, имеющие сомнительную эффективность, небезопасные и низкоэффективные лекарственные средства.

Наиболее надёжные доказательства эффективности ЛС – это результаты мета-анализов рандомизированных клинических испытаний. От надёжности доказательств зависит и строгость рекомендаций, разработанных на их основе.

Коллегия Минздрава России в марте 2003 г. утвердила Отраслевую программу «Управление качеством в здравоохранении на 2003-2007 гг.», согласно которой в здравоохранении должны использоваться технологии с доказанной эффективностью, с предоставлением клинико-экономического анализа для принятия решения. Одним из необходимых инструментов для такого выбора технологий является разработка и внедрение в практическое здравоохранение нормативных документов – клинических протоколов, формулярных справочников, печеней.

Рациональное использование применения препаратов с наилучшим показателем затраты-эффективность помогает снизить стоимость лечения при сохранении адекватного уровня эффективности проводимой терапии. Был проведён анализ номенклатуры гиполипидемических лекарственных средств, включённых в федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) V и VI изданий. В результате исследования установлено, что доля статинов, включённых в формуляр VI издания, увеличилась с 65 до 84%, а по количеству препаратов – с 13 до 26. Группа фибратов уменьшилась с 6 до 3 наименований (9 и 7% соответственно) и в формуляре её представляют гемфиброзила таблетки, липантил 200М и липанор. В формуляр VI издания из группы никотинатов к кислоте никотиновой добавлен эндурацин. Таким образом, показана решающая роль статинов в лечении больных с нарушениями липидного обмена. Для достижения стойкого эффекта при использовании ГПЛС требуется не один месяц терапии.

В связи с этим наши дальнейшие исследования были направлены на анализ фармакоэкономических параметров ГПЛС группы статинов, включённых в формуляры и присутствующих на фармацевтическом рынке Ставропольского края. Нами также были выбраны для определения фармакоэкономических параметров препараты группы фибратов липантил и липанор, в связи с тем, что первый применяется при гиперлипидемиях типа IIa, как альтернатива статинам; второй имеет аналогичные с первым показания к применению. К тому же оба препарата имеют одинаковые побочные эффекты и противопоказания.

Для расчёта нами были взяты суточные дозы статинов, позволяющие снизить уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) на 30-40% от исходного.

В результате анализа было установлено, что такие широко известные гиполипидемические препараты как крестор, липримар, мевакор, зокор, липостат имеют стоимость среднесуточной дозы более 30 руб., тем самым они оказываются недоступными для социально незащищённых слоёв населения. По этой же причине эти препараты практически отсутствуют в ЛПУ. Взятые для анализа препараты группы фибратов имеют также очень высокую стоимость.

Вместе с этим, на фармацевтическом рынке Ставропольского края присутствуют ГПЛС группы статинов, которые имеют гораздо меньшую стоимость (до 15 руб.): симло, симвор, симвакард и др. В этой группе находятся и российские препараты, эффективность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями: кардиостатин – стоимость суточной дозы составляет 10-35 руб. и атеростат – стоимость суточной дозы 10-85 руб. Но, к сожалению, отечественные препараты также не всегда закупаются лечебными учреждениями.

Таким образом, проведённый сравнительный анализ фармакоэкономических показателей отдельных ГПЛС и оценки эффективности затрат на терапевтически эквивалентные дозы показал, что при одинаковом терапевтическом эффекте стоимость курса лечения дженериковыми препаратами, в том числе и отечественными, ниже в 1,5-2 раза, чем оригинальными. Поэтому дальнейшие исследования были посвящены изучению предпочтений специалистов-экспертов, влияющих на спрос этой группы препаратов.

#### **Библиографический список**

1. Белоусов, Ю.Б. Фармакоэкономика начинается с формуляра / Ю.Б. Белоусов // Фармац. вестник. - 2000. - № 7. - С. 6.
2. Парфейников, С.А. Опыт управления централизованными закупками лекарственных средств и изделий медицинского назначения для государственных и муниципальных нужд / С.А. Парфейников, А. Манар, С.Ю. Кондратов // Человек и лекарство: Тез. докл. 10 Рос. нац. конгр. 7-11 апр. 2003 г. - М., 2003. - С. 51.

УДК 616.1(470.63)

С.Ю. Кондратов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Распространённость сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных нарушением липидного обмена в Ставропольском крае

Сердечно-сосудистые заболевания во всем мире являются причиной заметного увеличения процента инвалидности и смертности населения. И если за последнее время в ведущих странах мира смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сократилась более чем в два раза, то в России же она не просто растёт, а приобрела размеры эпидемии [1].

Современная ситуация в отношении болезней системы кровообращения в Ставропольском крае является результатом продолжения ранее сформировавшихся неблагоприятных тенденций с одной стороны, влияния социально-экономических трудностей, – с другой стороны. Данные Всероссийского Центра уровня жизни свидетельствуют о резком и продолжающемся в настоящее время снижении уровня жизни – доходы около трети населения края не достигают до уровня прожиточного минимума.

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний основными являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония, которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий.

На основе системного и маркетингового анализов, разработанного Н.Б. Дрёмовой и С.Г. Сбоевой, нами был адаптирован и применён методический подход к определению факторообразующего воздействия демографических, медико-фармацевтических и социально-экономических показателей формирования регионального рынка гиполлипидемических препаратов. Население как совокупность пациентов рассматривалось в динамике возрастных показателей, структуры заболеваемости и росте смертности [2].

Показатели состояния здоровья населения края служат одними из основных структурных параметров полноценного формирования как фармакоэкономических стандартов терапии, так и разработки методов оптимизации фармацевтического рынка региона.

При проведении анализа структуры заболеваний у взрослого населения в Ставропольском крае установили, что болезни системы кровообращения занимают второе место среди других классов болезней. Как следует из полученных данных, в структуре заболеваемости взрослого населения в анализируемом периоде не произошло значительных изменений. В 2004 г. по-прежнему преобладали болезни органов дыхания (17,9%), кровообращения (15,0%), костно-мышечной системы (8,2%), травмы и отравления (7,6%), болезни мочеполовой системы – 7,8%.

В то же время обращает на себя внимание тот факт, что за 2004 г. произошло резкое увеличение доли зарегистрированных заболеваний системы кровообращения на 5,6 случая на 1000 человек или на 0,7% на фоне относительной стабильности и даже снижения заболеваемости органов дыхания на 15,9 случаев на 1000 населения или на 1,8%.

При анализе заболеваемости класса болезней системы кровообращения установлено, что основная доля заболеваемости у взрослых приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) – 25,9%, гипертоническую болезнь – 24,9%, цереброваскулярные болезни – 22,6%.

Установлено, что средний показатель заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) за 2003 г. снизился по сравнению с 2002 г. на 6%, но в 2004 г. произошёл его рост на 4,6%. В период 2002–2004 гг. наблюдается рост заболеваемости гипертонической болезнью на 11,6%, снижение уровня заболеваемости ИБС на 4,9% и рост заболеваемости ЦВБ на 5,1%.

Самые высокие показатели по заболеваниям системы кровообращения имеют города Ставрополь (196,6), Кисловодск (179,3), Ессентуки (178,4); районы: Новоселицкий (166,5), Александровский (162,0), Буденновский (156,9). Самые низкие показатели в г. Железноводск (67,0); в районах: Апанасенковском (25,1), Предгорном (28,5), Красногвардейском (60,4) на 1000 человек населения.

В структуре смертности населения в трудоспособном возрасте ведущее место занимают болезни системы кровообращения (33,1%) и травмы и отравления (29,8%). В классе болезней системы кровообращения основная доля приходится на ИБС (39,1%), сосудистые поражения мозга (10%), гипертоническая болезнь (ГБ) (11,4%).

Структура общей смертности населения в Ставропольском крае по основным классам болезней имеет отличия от соответствующих показателей по Российской Федерации. Значительно ниже в крае показатель смертности от болезней органов дыхания – 47,3 чел. против 70,5 чел., по РФ и 50,7 чел. по ЮФО на 100 тыс. человек населения; ИБС – 358,9 чел. против 442,2 чел. в РФ и 383,6 в ЮФО на 100 тыс. человек населения, но выше – от цереброваскулярных болезней – 378,8 чел. против 339,9 по РФ и 344,2 по ЮФО и болезней системы кровообращения в целом.

При анализе данных по численности и доле умерших преждевременно и от причин, поддающихся лечению, было установлено, что на ЦВБ приходится 44%, а на ГБ – 4,4% случаев. Первичный выход на инвалид-

ность в 2004 г. увеличился от болезней органов кровообращения на 20%; из них от гипертонической болезни – на 18,6%; сосудистых поражений мозга – на 69,7%.

Таким образом, анализ общей заболеваемости, смертности, инвалидизации населения Ставропольского края показал тенденцию роста заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, обусловленной нарушениями липидного обмена. В связи с этим является необходимым проведение фармакоэкономических исследований по оптимизации лекарственного обеспечения больных атеросклерозом.

#### Библиографический список

1. Тожиев, М.С. Динамика распространенности основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их профилактики / М.С. Тожиев // *Здравоохранение Рос. Федерации.* – 2000. - № 1. – С. 13-17.
2. Дремова, Н.Б. Концепция маркетинговых исследований по анализу и прогнозированию рынка лекарственных средств / Н.Б. Дремова, Е.В. Лазарева // *Фармация.* – 1996. - Т. 45, № 1. - С. 27-29.

УДК 339,138:615.1(1-17)

Г.А. Кравченко, В.Л. Базарный

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### Организация лекарственного обеспечения населения муниципальным унитарным предприятием в условиях Крайнего Севера

Российское здравоохранение находится на пороге наиболее значимых преобразований за последнее десятилетие. Особая роль в системе всех преобразований принадлежит реформированию фармацевтического рынка. Изменения, происшедшие в последние годы в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств, непосредственным образом отразились на структуре и параметрах системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации, в том числе населения Ямало-Ненецкого автономного округа, проживающего в условиях Крайнего Севера.

Структурно-хозяйственные единицы системы здравоохранения в сфере лекарственного обеспечения представлены различными формами собственности, причём негосударственный сектор в аптечной сети в последние годы преобладает над государственным и эта тенденция дальнейшего разгосударствления аптек будет сохраняться. В этой ситуации роль муниципальных предприятий в условиях Крайнего Севера в реализации социальной функции фармацевтической помощи возрастает. Лекарственное обеспечение населения и лечебно-профилактических учреждений Ямало-Ненецкого автономного округа осуществляют 161 аптечная организация, либо самостоятельные, либо входящие в структуру хозяйствующего субъекта. Из них: 4 (2,15%) – государственных, 74 (42%) – муниципальных, 83 (56%) – частных. Развитие конкурентноспособного рынка происходит в городах автономного округа, в сельских районах муниципальные аптеки являются основными и единственными фармацевтическими структурами, обслуживающими население. Муниципальное унитарное предприятие «Фармация» муниципального образования город Новый Уренгой (МУП «Фармация») создано в соответствии с законом РФ «О предприятиях и предпринимательской деятельности» на основании постановления Главы Администрации города и постановления Администрации Ямало-Ненецкого автономного округа.

Предметом и целью предприятия является обеспечение населения города и лечебно-профилактических учреждений медикаментами, очковой оптикой, а также осуществление следующих видов деятельности: изготовление лекарственных форм по рецептам врачей, изготовление и ремонт очковой оптики, реализация наркотических, ядовитых, сильнодействующих лекарственных средств и этилового спирта, подбор и реализация контактных линз. На данный момент в состав предприятия входит 6 структурных подразделений ( 5 аптек и магазин «Оптика») с 14 аптечными пунктами.

На сегодняшний день в аптеках МУП «Фармация» представлен широкий ассортимент товаров, осуществляются все виды отпуска лекарственных средств по различным группам заболеваний, действуют рецептурно-производственные отделы в трёх аптеках из пяти. Существует система приёмов заказов на дорогостоящие препараты. Кроме того, закупаются лекарства и изделия медицинского назначения для нужд лечебно-профилактических учреждений города. Основным приоритетом государственной политики в области лекарственной помощи населению является гарантийное медикаментозное обеспечение льготных категорий граждан. В округе действует постановление Губернатора № 35 от 25 января 2005 года, которое регулирует порядок назначения, контроля за обоснованным назначением, отпуска лекарственных средств из аптечных учреждений и порядок компенсации затрат по отпуску лекарств на льготных условиях. Отпуск лекарственных средств льготным категориям граждан, согласно данного постановления осуществляют все аптеки и аптечные пункты МУП «Фармация», а отпуском лекарственных средств по № 122-ФЗ от 22.08.2004 занимается только одна аптека предприятия.

В реализации данного закона есть немало проблем. Это и вопросы поставки медикаментов, ассортимента, правильности выписки рецептов и другие. Несмотря на существующие сложности, сумма лекарственных средств, отпущенных в ходе реализации закона о дополнительном лекарственном обеспечении постепенно растёт с 159 810 рублей (631 рецепт) в марте 2005 года и 1 001 515 тысяч рублей в сентябре текущего года.

Большое значение предприятие МУП «Фармация» уделяет качеству реализуемых лекарственных средств. Закуп безопасных и эффективных препаратов осуществляется в соответствии с *Обязательным перечнем лекарственных средств и изделий медицинского назначения, Перечнем жизненно-необходимых и важнейших лекарственных средств, Базовым ассортиментным перечнем для оказания помощи льготным категориям граждан в условиях Крайнего Севера*. Для осуществления всех видов деятельности в предприятии трудится 127 человек (по состоянию на 01 января 2005 года), в том числе 93 специалиста. Это единая команда профессионалов, умеющих работать в современных условиях фармацевтического рынка.

Коллектив МУП «Фармация» гордится победой в 2002 году во Всероссийском конкурсе «*Российская организация высокой социальной эффективности*». Предприятие стало лауреатом и награждено дипломом «*Российская организация высокой социальной эффективности*».

Тем не менее, коллективу муниципального унитарного предприятия предстоит приложить немало усилий для обеспечения качества и доступности фармацевтической помощи населению, проживающему в условиях Крайнего Севера. Необходим глубокий экономический анализ и рациональный подход к ассортиментной политике с учётом сезонной заболеваемости, расширение сервисных услуг населению и профессиональный рост каждого специалиста, работающего сегодня.

#### **Библиографический список**

1. Кучуренко, В.З. Основные направления реформирования Российского здравоохранения на современном этапе / В.З. Кучуренко, М.А. Татаринцев, Н.Г. Шамшурина // *Экономика в здравоохранении*. - 2005. - № 8(96). - С. 11-19.
2. Лекарственное обеспечение населения Тюменской области / Н.Д. Бреднева, В.А. Зевакова, Н.П. Фирсенко и др. / *Новая аптека*. - 2003. - № 8. - С. 27-33.
3. Федеральный закон «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 23 июня 1999 г.

УДК 614.27:614.8

**Л.С. Кузьменко, И.В. Богдасhev**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Особенности работы аптечных учреждений в чрезвычайных ситуациях**

Основоположник военно-полевой хирургии Н.И. Пирогов (1810-1881 гг.) утверждал, что при большом количестве поражённых на первом месте является не оказание медицинской помощи, а её организация. Исходя из этого, для работы в чрезвычайных ситуациях необходима в первую очередь организация этой работы и защита сотрудников в ЧС.

В различных ЧС организация должна проводиться следующим образом. При возникновении ЧС включается сирена (подаётся сигнал: «*Внимание всем*»). По этому сигналу необходимо включить радио, телевизор, а на объектах экономики – внутреннюю трансляцию. По этим средствам массовой информации происходит передача информации о ЧС и о мерах защиты.

*При нападении противника* подаётся сигнал «*Воздушная тревога*», при получении которого необходимо:

1. Укрыть сотрудников аптечного учреждения и посетителей в защитном сооружении;
2. Провести безаварийную остановку работы: выключить нагревательные приборы; перекрыть подачу газа, воды, системы отопления, отключить электросиловую сеть, потушить печное отопление.

*При стихийных бедствиях необходимо проведение следующих мероприятий:*

При землетрясениях, оползнях, снежных лавинах – провести безаварийную остановку работы аптечного учреждения; покинуть помещение и занять безопасное место.

При ураганах, буранах, снежных заносах – провести герметизацию помещений; оставаться в помещениях.

При наводнениях – провести безаварийную остановку работы аптечного учреждения: подготовить подручные плавсредства, подняться на верхние этажи, крыши зданий, возвышенности.

После ЧС необходимо проведение мероприятий по ликвидации последствий чрезвычайной ситуации: спасательные работы; неотложные работы; работа по восстановлению производственного процесса аптечного учреждения; погрузка медицинского имущества для аптечной летучки и аптечного киоска на транспорт.

#### **Особенности работы аптечного учреждения в условиях радиоактивного заражения**

*При угрозе радиоактивного заражения* (время заражения объявляется управлением ГО ЧС) сотрудникам необходимо за 40-60 мин до начала воздействия ионизирующего излучения принять радиопротектор цистамин из аптечки индивидуальной (АИ-2), провести герметизацию помещений, медимущество вне помещений укрыть двумя слоями укрывочного материала.

*С началом радиоактивного заражения* (объявляется управлением ГО ЧС): сотрудников и посетителей укрыть в защитные сооружения; временно прекратить работу; провести анализ степени радиоактивного заражения помещений и медимущества, при необходимости провести их дезактивацию, а также провести санитарную обработку сотрудников; торговый зал закрыть, а население обслуживать через тамбур или окошко дежурного;

обеспечивать население радиопротекторами; ежедневно перед началом работы проводить смену одежды и обуви, а после окончания работы – влажную уборку помещений и санитарную обработку сотрудников дезактивирующими растворами; работать в средствах защиты органов дыхания; в течение 10 суток принимать по 1 таблетке калия йодида; проводить контроль радиоактивного заражения поступающего медимущества и при необходимости его дезактивация; категорически запрещается сбор и использование лекарственного растительного сырья; проводить контроль степени радиоактивного облучения сотрудников.

#### **Особенности работы аптечного учреждения при химическом заражении**

При наличии химического заражения необходимо принять антидот, надеть противогаз и средства защиты кожи, оказать доврачебную помощь поражённым. При стойких отравляющих веществах – провести эвакуацию сотрудников аптеки из очага химического поражения. После ликвидации очага – возвращение сотрудников на рабочие места, проведение контроля степени химического заражения помещений и медимущества и при необходимости – их дегазация дегазирующими растворами. При нестойких отравляющих веществах эвакуация сотрудников не производится, при необходимости проводится дегазация помещений. Работа аптечных учреждений возобновляется после проверки помещений и медимущества на качество дегазации (после полного обеззараживания помещений и медицинского имущества).

#### **Особенности работы аптечного учреждения при биологическом заражении**

**До установления типа возбудителя.** Временно останавливается работа аптечного учреждения, и проводятся следующие мероприятия: герметизация помещений; дезинфекция помещений и медимущества; санитарная обработка сотрудников; общая экстренная профилактика сотрудников; отправка проб поступающего медимущества в ЦГСЭН на лабораторный анализ; установление бактерицидных ламп во всех помещениях; закрытие торгового зала (население обслуживать через тамбур или окошко дежурного); ежедневно перед началом работы проводится осмотр, опрос, термометрия сотрудников, смена одежды и обуви, санитарная обработка сотрудников; дважды в день проводится профилактическая дезинфекция универсальными дезинфектантами; работа в респираторах или ватно-марлевых повязках; контроль степени заражения БС получаемого медицинского имущества и, при необходимости, его дезинфекция; сдача под охрану аптечного учреждения службе охраны общественного порядка; на аптечном складе, фармацевтической фабрике развёртывание санитарно-контрольных пунктов.

**После установления типа возбудителя.** Проводится специфическая экстренная профилактика сотрудников; при высококонтагиозных инфекциях аптечные учреждения работают в карантинном режиме; при малоконтагиозных и неконтагиозных инфекциях необходимо: открыть торговый зал, работать в средствах индивидуальной защиты. Аптечный склад и фармацевтическая фабрика работают в установленном режиме. Развертываются дополнительные аптечные киоски для ускоренного обеспечения населения антибиотиками широкого спектра действия и другими лекарственными средствами профилактики и лечения массовых инфекционных заболеваний.

Чрезвычайные ситуации мирного и военного времени, как правило, возникают внезапно, поэтому готовность к действиям в ЧС должна быть постоянной. Сотрудников аптечных учреждений к действиям в ЧС необходимо готовить теоретически и практически заранее, что является залогом успеха работы аптечного учреждения в чрезвычайных ситуациях.

#### **Библиографический список**

1. Медицина катастроф (организационные вопросы). - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. - С. 87-116; 423-457.
2. Соков, Л.П. Курс медицины катастроф / Соков Л.П., Соков С.Л. - М.: Изд-во РУДН, 1999. - С. 12-20; 69-85.
3. Куценко, Е.В. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита / Е.В. Куценко. - СПб.: Изд-во «Фолиант», 2004. - С. 402-416.

УДК 616.895.4-082:614.2:658

**А.Ю. Куликов, В.А. Поливанов, Ф.М. Вальдес Перес**

**ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва**

**Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва**

### **Фармакоэкономические исследования аффективных расстройств**

При изучении литературы по фармакоэкономическим исследованиям, проведённым в России интересной находкой стало высказывание Павла Ивановича Якобия – врача-психиатра и этнографа – о том, что «излечение» психически больного обходится городской казне в 11 раз дешевле, чем последующее лечение больного, заболевание которого перешло в хроническую форму (в книге «Основы административной психиатрии», Орел, 1900 г.). То есть уже в начале прошлого века врачи и учёные не только искали наиболее эффективные методы лечения, но и пытались оценить их экономическую составляющую.

Одним из методов фармакоэкономического анализа является оценка общей стоимости болезни. Стоимость болезни складывается из прямых затрат на диагностику, госпитализацию, лечение, реабилитацию больного и т.д. и непрямых, которые включают в себя расходы и издержки, связанные с утратой трудоспособности пациентом или его родственниками, вынужденными за ним ухаживать. Кроме того, имеются также ещё и нематериальные затраты, которые очень сложно выразить в денежном эквиваленте – субъективно воспринимаемые пациентом факторы, влияющие на его качество жизни. В России стоимость психических заболеваний в 1990 году составила 8,2 млрд. неденоминированных рублей, что составило 1,3% ВВП страны (Л.С. Шевченко и соавт., 1995). В США подобным образом было исследовано 55 нозологических форм психических болезней. В 1991 году их стоимость составила 136,1 млрд. долларов (D.P. Rice, L.S. Miller, 1996).

По данным ВОЗ, психическими и поведенческими расстройствами страдает в течение жизни свыше 25% населения (WHO Report, 2001). Основными нозологическими дефинициями в психиатрии являются психозы и аффективные расстройства. За рубежом стоимостные анализы такого заболевания, как шизофрения, проводятся регулярно (лидирующее положение в этом отношении занимают США и Великобритания). Так, в США стоимость шизофрении составила 32,5 млрд. долларов (D.P. Rice, L.S. Miller, 1996), в Великобритании – 2,7 млрд. фунтов стерлингов (M. Knapp, 1997, исследование включало в себя Англию и Уэльс). При этом соотношение прямых и непрямых затрат составило 1/2-3. В России было лишь одно такое исследование. Оно было проведено в 2003 году НИИ психиатрии под руководством И.Я. Гуровича и Е.Б. Любова. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Стоимостный анализ шизофрении в России

Показатель	г. Москва	г. Россия
Прямые затраты, млн. руб.	151	1,100
Косвенные затраты, млн. руб.	1,070	3,880
Суммарное бремя шизофрении, млн руб./ млн. USD	1,221 (\$124,6)	4,980 (\$508)
Соотношение затрат прямые/косвенные	1:7	1:3,5
Стоимость шизофрении на пациента, тыс. руб. /тыс. USD	18,1 (\$1,850)	9,5 (\$970)

Значительная разница в соотношении прямых и непрямых затрат по-видимому связана с низкой стоимостью койко-дня в России и широким использованием типичных нейролептиков, как наиболее недорогих лекарственных средств.

Подсчёт экспертами ВОЗ общего удельного веса болезни и оценки динамики смертности и инвалидизации населения планеты от большинства болезней установил, что униполярные депрессивные расстройства по показателю глобального бремени болезни занимают четвёртое место среди всех заболеваний; 30,8% от числа лет, потерянных в связи с инвалидностью, принадлежит психическим расстройствам и из них 12% приходится на депрессию. Кроме того, по прогнозам ВОЗ к 2020 году депрессия займёт II место среди причин инвалидизации, уступая лишь ишемической болезни сердца.

Проведённый стоимостный анализ депрессивных расстройств в Великобритании показал, что в год они обходятся в 3,04 млрд. фунтов стерлингов (P. Kind, J. Sorensen, 1993). Исследования D.P. Rice, L.S. Miller в 1996 году показали, что в США стоимость депрессии составляет 20,8 млрд. долларов, при этом авторами отмечен рост затрат на 50% за пятилетний период с 1985 по 1990 гг. Также из исследований, проведённых в Великобритании и США видно, что прямые затраты, связанные с депрессивными расстройствами, превышают таковые при бронхиальной астме, диабете, шизофрении и сопоставимы только с расходами на заболевания сердечно-сосудистой системы и артритами. В России же подобных исследований не проводилось вообще.

Проблема депрессий в настоящее время недооценена обществом. Из двух исследований, проведённых в 1999 году Walinder и Tylee et al видно, что если взять за 100% всех пациентов, страдающих депрессией, только 50 и 69% соответственно обращались за помощью по этому поводу; 25 и 18% получали в связи со своим состоянием антидепрессанты и только 10 и 12% больным лечение было проведено адекватно в отношении дозировок препаратов и длительности курса (рис. 1).

Кроме того, необходимо учитывать ещё один фактор – это высокий риск самоубийств. Депрессия сопряжена с таким трагическим исходом в 15% случаев и основная доля лиц, совершивших суицид, приходится на продуктивный возраст – от 15 до 34 лет (ВОЗ, 2000). В России совершается 60000 суицидов в год (Минздрав, 2003). Наконец, количество пациентов, испытывающих нарушения привычного образа жизни, влияние на трудоспособность в зависимости от тяжести аффективного расстройства возрастает от 18,1% при стёртых до 52,3% при выраженных формах депрессии.

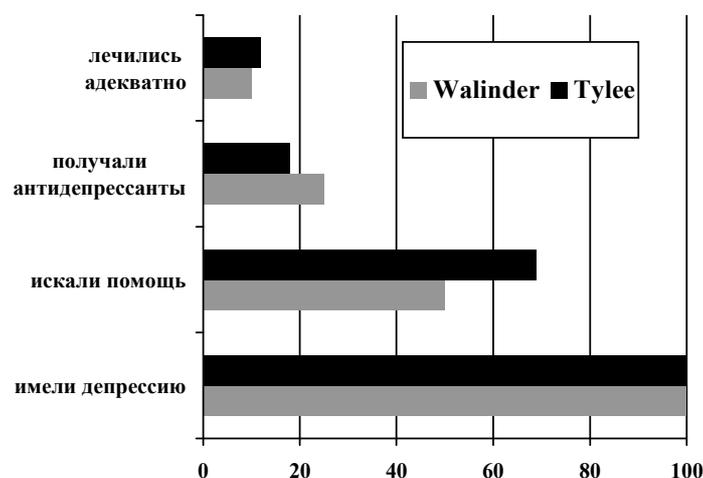


Рисунок 1 – Лечение депрессий, %

Стоимостной анализ расстройств депрессивного спектра является неотложной задачей на ближайшую перспективу. Проведение оценки экономического бремени депрессий позволит более рационально планировать бюджеты на лекарственное обеспечение и оказание медицинской помощи населению Российской Федерации.

**Библиографический список**

1. Гурович, И.Я. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии / Гурович И.Я., Любов Е.Б. – М.: Мед-практика, 2003. – 264 с.
2. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов и др. – М.: «Ньюдиамед», 2000. – 80 с.
3. Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.

УДК 614.27:615.45.07 (470.620)

**С.М. Куропятник, М.М. Хачатрян, Н.Ш. Кайшева, С.Т. Фахириди**

КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края», г. Краснодар  
 Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Роль КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» в борьбе с недоброкачественной продукцией**

В Краснодарском крае в соответствии с Приказом аптечного управления № 99 от 06.04.2004 в КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» (КГУ «Центр») создана единая информационно-учётная система обращения лекарственных средств (ЛС) [1]. Внедрённая электронная система контроля позволяет регистрировать весь объём поступившей в край товарной массы, добровольно проверять её по картотеке забракованных и фальсифицированных ЛС и, в случае сомнения, по ассортиментной «группе риска» проводить дополнительные анализы, предотвращая поступление в оборот недоброкачественных ЛС.

КГУ «Центр» проводит анализ информации, поступившей по электронной почте от предприятий оптовой торговли и аптечных организаций по ЛС, внесённым в картотеку забракованных и фальсифицированных, в том числе, в случае выявления в ходе внутренних проверок.

По итогам работы за 9 месяцев 2005 г. от 77 оптовых фирм на электронный контроль поступило 218348 серий ЛС и на этапе ввоза остановлена реализация 156146 упаковок недоброкачественных ЛС, т.е. создан барьер для недобросовестной конкуренции.

Осуществлён контроль качества по 29448 сериям ЛС, из них:

- 5182 серии на механические включения (лек. формы для инъекций и инфузионные растворы);
- 299 серий – в целях последующей сертификации;
- 663 серии – внутриаптечная заготовка.

По поручению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в рамках госконтроля осуществлён выборочный отбор и контроль качества 116 серий ЛС у 1 производителя и в 61 производственной аптеке Краснодарского края. Сформирован механизм работы, позволяющий осуществить контроль качества продукции, поступающей по государственному и муниципальному заказу.

При предварительном квалификационном отборе поставщиков в конкурсных поставках (государственный и муниципальный заказ) и системе электронной торговли КГУ «Центр» проводит экспертизу ассортиментной «группы риска».

КГУ «Центр» на постоянной основе оперативно размещает информацию о забракованных и фальсифицированных ЛС на собственном сайте в течение одного дня с момента её получения по электронной почте от *Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития*, а также с момента подтверждения данной информации в КГУ «Центр».

За 9 месяцев 2005 г. КГУ «Центр» выявлено 8 наименований (9 серий) фальсифицированных ЛС в аптечных учреждениях и предприятиях оптовой торговли. Выявлены и изъяты из оборота 311 наименований, 351 серия забракованных ЛС, в том числе:

- 27 наименований (40 серий) – брак по показателю «Механические включения» (производители: *ООО «Славянская аптека», «Эргофарм», «Диафарм», ООО «Самсон-Мед»*”, *ОАО «Красфарма», Одесское ПХФО «Биостимулятор», «Инка Лабораторис», ОАО «Дальхимфарм»*);
- 28 наименований (29 серий) – брак в связи с возможным нарушением условий хранения и транспортировки;
- 6 наименований (6 серий) – в связи с истечением срока годности;
- 79 наименований (81 серия) – внутриаптечный брак.

КГУ «Центр» проводит совместные проверки с заинтересованными службами, в том числе с *Аптечным управлением Департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодарской краевой ассоциацией по защите прав потребителей, Управлением МВД России ГСУВД Краснодарского края* и др. По поручению *Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития* КГУ «Центр» проводит экспертизу соответствия лицензионным требованиям и условиям по осуществлению фармацевтической деятельности в аптечных организациях и лечебно-профилактических учреждениях края, независимо от форм собственности и ведомственной подчиненности. По итогам 9 месяцев 2005 г. проверено 88 юридических лиц (107 аптечных учреждений).

В КГУ «Центр» работает «горячая линия» для решения проблемных вопросов населения, связанных с качеством ЛС. За 9 месяцев 2005 г. по «горячей линии» поступило 214 обращений, которые требовали разъяснительной работы и первичной проверки по картотеке забракованных и фальсифицированных ЛС. По 12 обращениям проведены испытания, 2 обращения рассмотрены совместно с фирмами-производителями в целях подтверждения качества ЛС. По результатам рассмотрения обращений выявлено и подтверждено 2 недоброкачественных ЛС.

Ведётся работа через средства массовой информации: в журнале «Экономический вестник фармации – Южный округ» ежемесячно размещается информация о забракованных и фальсифицированных ЛС.

На сегодняшний день в крае решён вопрос уничтожения ЛС, пришедших в негодность. Работы, связанные с уничтожением ЛС, пришедших в негодность, в том числе забракованных и фальсифицированных, осуществляет *ГУП Краснодарского края «Крайжилкомресурс»*.

Таким образом, система противодействия обороту недоброкачественной продукции в крае создана и работает, что способствует обеспечению населения Краснодарского края надлежащими ЛС.

#### **Библиографический список**

1. *Приказ Аптечного управления Краснодарского края от 19.04.2004 № 99 «О мерах по обеспечению государственной политики в области охраны здоровья населения Краснодарского края в целях создания единой информационно-учетной системы обращения лекарственных средств, других видов продукции, разрешенных к реализации».*

УДК 614.27:614.2

**Ф.Р. Леонтьева**

ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана», г. Казань

### **Совершенствование системы противодействия обороту фальсифицированных и забракованных лекарственных средств в государственной аптечной сети**

В условиях современного фармацевтического рынка наиболее актуальна проблема обеспечения населения качественными лекарственными средствами, особенно на фоне тревожной ситуации роста числа фальсификатов. Так по данным *Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития* в 2004 году забраковано и изъято 243 серии импортных и 534 серии отечественных фальсифицированных препара-

тов – всего 56 наименований лекарственных препаратов [1]. Юридическое понятие «*фальсифицированного лекарственного средства*» введено с 01.01.2005 в связи с вступлением в силу новой редакции Федерального закона РФ от 22.06.1998 № 86-ФЗ «*О лекарственных средствах*» (в редакции от 22.08.2004). В соответствии с этим определением, фальсифицированным считается лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о составе и (или) производителе. К сожалению, ни лицензирование, ни обязательная сертификация не являются на сегодняшний день гарантиями качества товара и препятствием выхода на рынок некачественной продукции. Лекарственные средства ненадлежащего качества, как правило, выявляются контролирующими органами на местах. Эти сведения в рамках информационной системы поступают всем остальным контролирующим органам субъектов Российской Федерации. Решение проблемы может быть связано с изменением подхода к стратегии борьбы с подделками в виде смещения акцентов от этапа производства на заключительный этап, а именно – на реализацию уже изготовленного товара. При этом необходимо создание условий для ограничения сбыта фальсификатов, а именно затруднение сбыта подделок настолько, чтобы этот процесс стал чрезвычайно трудоёмким и во всех отношениях нерентабельным для теневого производителя.

*Государственное унитарное предприятие «Медицинская техника и фармацевция Татарстана» (ГУП «Таттехмедфарм»)* является крупной фармацевтической организацией, обеспечивающей лекарственными средствами медицинские учреждения и население республики Татарстан. В своём составе имеет разветвлённую аптечную сеть, состоящую из 264 подведомственных аптечных учреждений, а также оптовый склад, обеспечивающий более 300 аптечных и медицинских учреждений региона. В связи с этим важной и актуальной задачей для предприятия стало создание системы противодействия обороту фальсифицированных и забракованных лекарственных средств.

На первом этапе реализации указанной задачи в практической деятельности было осуществлено проведение обязательной регистрации сертификатов на лекарственные средства и субстанции, поступающих на аптечный склад предприятия, в *отделе сертификации Центра контроля качества и сертификации лекарственных средств Республики Татарстан (РТ)*, что позволило:

- проводить предварительную проверку серии препаратов по базе данных забракованных и фальсифицированных препаратов и исключить поступление забракованной продукции на аптечный склад на стадии закупки;
- обеспечить своевременное изъятие из обращения лекарственных препаратов, выявленных после получения информации по забракованным и фальсифицированным препаратам, т.к. в случае выявления забракованной серии в базе данных зарегистрированных сертификатов, *Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств РТ* выписывает предписания об их изъятии из реализации всем оптовым фирмам, зарегистрировавшим данную серию препарата.

Это обеспечивает своевременное изъятие из обращения забракованных лекарственных препаратов, реализованных оптовыми поставщиками: аптечным складом *ГУП «Таттехмедфарм»*, а также другими оптовыми фирмами, реализующими товар в розничную сеть предприятия по линии децентрализованного закупа.

Следующим этапом явилась разработка и внедрение программы «*Забраковка*» на основе компьютерной базы данных по приходу и расходу товара с аптечного склада предприятия всем покупателям, что позволило:

- выявлять забракованные, фальсифицированные серии препаратов в товарных остатках и во всем приходе товара на склад;
- приостанавливать реализацию с аптечного склада имеющихся остатков выявленных серий препаратов;
- составлять карту оповещения всех покупателей по поставленным сериям препаратов;
- создавать базу данных серий забракованных и фальсифицированных препаратов для исключения поступления некачественного товара от поставщиков, самостоятельно зарегистрировавших сертификаты, в *Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств РТ*.

Заключительным этапом в разработке системы противодействия обороту фальсифицированных и забракованных лекарственных средств стало обеспечение оперативной передачи информационных писем по забракованным и фальсифицированным препаратам в подведомственные аптечные учреждения г. Казани и районов РТ по модемной связи, что позволило сократить сроки доведения информации на 5-6 дней.

Создание системы противодействия обороту фальсифицированных и забракованных лекарственных средств позволило значительно снизить количество выявляемых в *ГУП «Таттехмедфарм»* фальсификатов, как в товаре аптечного склада предприятия, так и в товаре, поступающем в розничное звено от других оптовых поставщиков. Так, если в 2003 году на предприятии было выявлено 75 серий фальсифицированных препаратов (26 наименований), то в 2004 году их число снизилось до 68 серий (24 наименования), за 10 месяцев 2005 года выявлено всего 17 серий (13 наименований). В конечном результате, проведённые в *ГУП «Таттехмедфарм»* мероприятия по предотвращению оборота фальсифицированных и забракованных лекарственных средств позволили повысить доверие покупателей к реализуемой продукции и повысить товарооборот предприятия.

**Библиографический список**

1. Иванова, О. Фармотрасль: большие прозрачности и учета / О. Иванова // Московские аптеки. - 2005. - № 6. - С. 15-16.

УДК 615.244:614.27

**В.В. Малкова, Т.М. Коньшина**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

**Изучение аптечного ассортимента препаратов желчегонного действия**

В структуре распространённости заболеваний болезни органов пищеварения находятся на третьем месте после заболеваний органов дыхания и системы кровообращения [1]. В патологии органов пищеварения заболевания желчного пузыря и внепеченочных желчных путей занимают одно из ведущих мест. За последние 20-25 лет достигнуты неоспоримые успехи в изучении физиологии и патологии билиарной системы. Рассматривая статистику обращений взрослого населения по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдается следующая картина: гастриты и дуодениты составляют 11,5%, болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей – 9,22%, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки – 6,33%, болезни печени – 1,52%.

Целью работы являлось изучение ассортимента желчегонных средств, выявление наиболее востребованных населением препаратов и проблем, связанных с их отпуском.

*Желчегонные средства* – это большая группа фармакопрепаратов синтетического или растительного происхождения, повышающих секрецию основных ингредиентов желчи, прежде всего желчных кислот, и способствующих её продвижению (транзиту) по желчевыводящим путям в 12-перстную кишку [2]. Существует несколько классификаций желчегонных препаратов. По механизму действия желчегонные средства принято делить на средства, усиливающие образование желчи в печеночных клетках (холеретики), и средства, способствующие механическому продвижению желчи в кишечник (холекинетики). К первой группе относятся препараты, содержащие желчные кислоты и желчь (лиобил, аллохол, хологон, холензим), ряд синтетических веществ (циквалон, никодин, одестон) и препаратов растительного происхождения, механизм действия которых состоит в воздействии на желчеобразование (фламин, хофитол, фебихол, хологогум, холафлукс). Ко второй группе препаратов (способствующих выделению желчи) относятся вещества, расслабляющие мускулатуру желчных путей, например, атропин, сульфат магния и другие спазмолитики и холинолитики. Отдельно выделяют группу препаратов, вызывающих химическое растворение холестериновых желчных камней (урсофальк, хенофальк). Следует признать, что подобное деление желчегонных средств является отчасти условным, отражающим лишь их преобладающий фармакодинамический эффект, т.к. большинство этих препаратов в большей или меньшей степени обладает комбинированным, многогранным действием, усиливая секрецию желчи и одновременно облегчая её поступление в 12-перстную кишку.

Нами проведены предварительные исследования аптечного ассортимента желчегонных препаратов методом анкетирования в 24 аптеках Перми и Пермской области, а также в аптеках ряда регионов (Самарской, Челябинской, Кировской областей, Краснодарского края). Доля аптек Перми в данной группе составила 54,17%, Пермской области – 25%, Кировской области – 8,3%, остальных регионов – по 4,17%. Среди этих аптек 62,5% составляли частные аптеки, на долю муниципальных аптек пришлось 37,5%.

Число обращений населения в эти аптеки с предварительной консультацией врача-терапевта составило 16,67%, остальная часть обратившихся не обращалась к врачу, полагаясь на консультативную помощь провизора. Основными симптомами, обозначенными провизорами, для отпуска желчегонных препаратов, явились следующие:

- боль в правом подреберье – 45,5%;
- тошнота – 24,2%;
- плохая переносимость жирной пищи – 18,2%;
- горечь во рту – 12,1%.

Провизоры изучаемой группы аптек указали настораживающие симптомы, называемые людьми при обращении за желчегонными препаратами. Предостерегая самолечение, им было рекомендовано получить консультацию у лечащего врача. Провизоры назвали следующие опасные симптомы:

- камни в желчном пузыре – 38,9%;
- сильная резкая боль – 33,3%;
- холецистэктомия – 11,1%;
- наличие в анамнезе противопоказаний к приёму желчегонных препаратов – 11,1%;
- повышение температуры тела – 5,6%.

Для того, чтобы определить ассортиментный состав желчегонных препаратов в группе изучаемых аптек, провизорам был предложен условный перечень лекарственных препаратов этой группы. Полученные данные по

каждому препарату были обобщены и сведены в таблицу, где в процентном отношении показана частота повторяемости препарата в ассортименте желчегонных препаратов аптек всей изучаемой группы (табл. 1). Максимальный процент повторяемости (100%) имели аллохол, магния сульфат и галстена. В ассортименте большинства аптек (более 50%) встречаются холензим, олиметин, фламин, одестон, урсофальк и хофитол. Редко встречающимися в ассортиментах аптек препаратами (менее 10%) оказались лиобил, циквалон, холафлуке, гепатофальк планта и фебихол. 72% провизоров отметили, что сезонности спроса желчегонных препаратов не наблюдается.

Таблица 1 – Наличие в ассортименте аптек желчегонных препаратов

Желчегонные ЛП	Наличие в ассортименте аптек изучаемой группы, %	Желчегонные ЛП	Наличие в ассортименте аптек изучаемой группы, %
Аллохол	100,0	Холафлукс	4,2
Магния сульфат	100,0	Гепатофальк планта	4,2
Галстена	100,0	Хологон	33,3
Циквалон	4,2	Холензим	87,5
Одестон	66,7	Урсофальк	66,7
Фламин	95,83	Хенофальк	16,7
Хофитол	62,5	Никодин	16,7
Фебихол	8,3	Холагогум	12,5
Флакумин	12,5	Лиобил	8,3

На вопрос об отказах населению в отпуске конкретных желчегонных препаратов 19% провизоров подтвердили наличие этой проблемы. 50% отказов пришлось на никодин, 18,8% – на холензим, по 12,5% – на циквалон и лиобил, 6,2% – на хенофальк. К другим проблемам провизоры отнесли недостаточный ассортимент желчегонных лекарственных препаратов (50% провизоров). Иной стороной проблемы является недостаточная осведомлённость врачей о современных желчегонных средствах (это отметили 16,7% провизоров), а как следствие, спрос населения на устаревшие, недостаточно эффективные и небезопасные лекарственные средства.

**Библиографический список**

1. Лазебник, Л.Б. *Болезни ЖКТ: страдает каждый третий / Л.Б. Лазебник // Новая аптека. Аптечный ассортимент. - 2004. - № 8. - С. 17-18.*
2. Циммерман, Я.С. *Хронический холецистит и хронический панкреатит (Очерки клинической гастроэнтерологии) / Я.С. Циммерман. - Пермь: ПГМА, 2002. - Вып. 2. - С. 69-70.*

УДК 615.256.3:614.25:618 (470.45)

**О.Г. Марченко**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

**Определение уровня знаний ассортимента контрацептивных средств фармацевтическими специалистами Волгоградской области**

Аборты остаются в России очень распространённым способом регулирования рождаемости, хотя в последнее время их число устойчиво сокращается. Если в 1995 г. на 100 живорождений приходилось 202 аборта, то в 2002 г. – 139. Суммарный коэффициент абортов опустился с 3,4 аборта в среднем на одну женщину репродуктивного возраста в 1991 г. до 1,8 в 2002 г. Число абортов сокращается на фоне устойчивого роста числа женщин, пользующихся современными методами контрацепции, но пока уровень применения современных средств контрацепции в России остаётся сравнительно невысоким. Тем не менее, Россия движется от ситуации, когда основным средством регулирования рождаемости был аборт, к более современным методам планирования семьи [1]. Гормональные контрацептивные средства (КС) должны отпускаться из аптечного учреждения по рецепту врача, но очень небольшой процент потребителей приходит в аптеку с рецептом. В связи с этим, наиболее существенное влияние на принятие решения потребителем, какое контрацептивное средство приобрести, оказывают фармацевтические специалисты, поэтому для оптимизации назначения и потребления контрацептивных средств очень важно определить уровень знаний и информированность в данной области фармацевтических специалистов.

Определение уровня знаний фармацевтических работников проводилось методом анкетирования. При подведении результатов анкетирования особое внимание уделялось:

- специальности: фармацевт, провизор-интерн, провизор;

- стажу работы в аптечном учреждении;
- должности: фармспециалисты, работающие за первым столом, специалисты, управляющие аптечным ассортиментом, др. должности;
- место работы и проживания фармспециалиста: город, область.

Далее определялся I, II, III уровень знаний. I уровень – выделение гормональных контрацептивных средств из общего списка контрацептивных средств, II уровень – умение дифференцировать их (по поколениям, дозировке, составу), III уровень – особенности действия и применения. Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

В рамках данного исследования было проанкетировано 596 фармспециалистов Волгоградской области, из них:

- провизоров (город/область) – 144/80;
- фармацевтов (город/область) – 232/80;
- провизоров-интернов – 60.

Все вопросы в анкете можно разделить на несколько уровней сложности:

- первый уровень – выявлял общие (элементарные) знания фармспециалистов в данной области (знания методов контрацепции, ассортиментного портфеля КС);
- второй уровень – умение дифференцировать КС. Включал в себя более сложные вопросы (определение, к какой группе относится конкретный препарат: по фазности, по поколению, по составу, по дозировке);
- третий уровень – вопросы, касающиеся особенностей действия и применения КС.

Из полученных данных можно сделать вывод, что фармспециалисты имеют общие представления о существующих методах контрацепции. Наиболее часто отмечены были следующие методы: гормональная контрацепция – 77,8% (464 человека), барьерные методы – 65,77% (392 человека), ВМС – 45,63% (277 человек), спермициды – 26,84% (160 человек). При этом большинство фармспециалистов могут среди контрацептивных средств идентифицировать гормональные. Наибольшее количество правильных ответов наблюдается у специалистов, работающих в городских аптечных учреждениях. Очевидно это связано с тем, что в аптеках города представлен более широкий ассортимент КС, чем в аптечных учреждениях области. В городе более интенсивно работают медицинские представители фирм-производителей гормональных контрацептивов («Геден Рихтер», Венгрия; «Органон», Нидерланды; «Шеринг АГ», Германия).

Следующий блок вопросов (второй уровень) анкеты включал в себя вопросы более сложного уровня и выявлял более глубокие знания в данной области. Фармспециалистам необходимо было определить, к какой группе (моно-, двух-, трёхфазных препаратов, мини-пили, депо-препаратов) относится то или иное гормональное средство.

Подавляющее большинство провизоров и фармацевтов правильно выделили менее половины монофазных контрацептивных средств, и 2/3 отвечающих (более 75%) – трёхфазных препаратов. В торговых наименованиях препаратов данной группы присутствует приставка «три-» (пример: «Три-регол», «Три-мерси», «Триквилар», «Тризистон»), очевидно, благодаря этому легко выделить данные препараты их всех других гормональных оральных контрацептивов.

Гормональные оральные контрацептивы (ГОК) могут состоять из одного или двух компонентов. В зависимости от этого они делятся на комбинированные и гестагенсодержащие (мини-пили). Фармспециалисты в подавляющем большинстве правильные ответы в промежутке «24% и ниже» дали 73 и 80%. Не смогли назвать гестагенсодержащий контрацептив или называли чаще только «Постинор».

Препараты группы мини-пили, в основном, рекомендуется применять женщинам, страдающим сахарным диабетом, мигренью, а также курящим, старше 35 лет, кормящим, которые после родов находятся под наблюдением врача гинеколога и именно он даёт консультацию по вопросу контрацепции во время лактации. Тем самым женщина, приходя в аптеку, чаще знает, какой контрацептивный препарат ей нужен. Следовательно, консультация фармспециалиста сводится к минимуму – отпуску препарата без каких-либо рекомендаций.

Фармспециалисты имеют недостаточные знания в области разделения контрацептивных средств по поколениям, а также разделение их на микро- и низкодозированные, но фармспециалисты, работающие в городе, немного лучше информированы по этим вопросам, чем фармспециалисты, работающие в области. Объяснить это можно следующей причиной: препараты третьего поколения, а также микродозированные, медпредставителями фирм-производителей позиционируются как среди врачей, так и фармспециалистов наиболее активно, чем гормональные контрацептивные средства второго поколения. Наиболее интенсивная работа по продвижению препаратов проводится в городе (семинары и конференции для врачей и фармацевтов, фармкружки в аптеках, конкурсы среди аптек, дистрибьюторов и т.д.).

В табл. 1 приведены суммированные ответы фармспециалистов на вопросы о положительных свойствах ГОК.

**Таблица 1 – Знания положительных свойств гормональных контрацептивов фармацевтическими специалистами г. Волгограда и области**

Положительные эффекты ГОК на женский организм	Правильно ответили г. Волгоград/ область
Лечебное воздействие при железодефицитной анемии	29,35% (128) / 40% (64)
Регуляция цикла	51,37% (224) / 90% (144)
Купирование дисменореи	39,45% (172) / 65% (104)
Купирование предменструального синдрома	48,62% (212) / 65% (104)
Защитное действие в отношении рака прямой кишки	7,34% (32) / 5% (8)
Стабилизация плотности костной ткани	1,83% (8) / 10% (16)
Защитное действие в отношении доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез	61,46% (268) / 35% (56)
Защитное действие в отношении рака эндометрия	50,46% (220) / 30% (48)

Из данных таблицы видно, что большинство фармспециалистов имеют общее представление о положительных свойствах гормональной контрацепции.

При выборе контрацептивного средства женщины особое внимание обращают на побочные эффекты препарата. Фармспециалистам в анкете предлагалось отметить побочные эффекты, которые характерны для гормональных оральных контрацептивов (табл. № 2) [2].

**Таблица 2 – Знания побочных эффектов гормональных контрацептивов фармацевтическими специалистами (город/область)**

Побочные свойства ГОК	г. Волгоград/область
Тошнота	59,63% (260) / 95% (152)
Увеличение массы тела	78,89% (344) / 25% (40)
Нагрубание молочных желез	61,46% (268) / 85% (136)
Появление угрей	17,43% (76) / 45% (72)
Диарея	9,17% (40) / 20% (32)
Пигментация	12,84% (56) / 15% (24)
Мажущие кровянистые выделения	56,88% (248) / 60% (96)
Изменение либидо	23,85% (104) / 15% (24)
Бронхоспазм	1,83% (8) / 0% (0)
Дисбактериоз	8,25% (36) / 0% (0)

Наибольшее затруднение при ответе на вопрос о побочных эффектах ГОК у фармспециалистов вызвали следующие побочные эффекты: изменение либидо, диарея, пигментация и появление угрей, а также бронхоспазм и дисбактериоз. При отпуске гормональных контрацептивов фармспециалист должен обращать внимание потребителей на возможные побочные эффекты (от этого во многом зависит качество жизни женщины и её физическое состояние).

В настоящее время очень актуальным становится вопрос о сочетанном применении/назначении лекарственных средств. Врач-гинеколог при назначении ГОК может не поинтересоваться, принимает ли женщина в данный момент какие-нибудь ещё медикаменты. Зная, какие препараты могут изменить контрацептивный эффект, мы можем скорректировать дозу принимаемых средств и тем самым избежать возможных нежелательных эффектов. Именно у фармацевта прямая обязанность – обратить внимание на этот факт, особенно при отпуске нескольких препаратов «в одни руки».

При проведении анкетирования было установлено, что фармспециалисты имеют очень ограниченные знания в части особенностей действия и применения различных КС, а так как они оказывают существенное влияние на принятие решений потребителя при выборе КС, то это настораживает. Основные группы препаратов, которые были отмечены в качестве правильных ответов, это: слабительные – 48,9% (292 человека), антациды – 67,11% (400), антибиотики – 44,96% (268), противосудорожные – 24,8% (148). И практически никто не отметил: сульфаниламидные препараты – 2,01% (12), метронидазол – 0% (0) (которые широко назначаются женщинам).

Незнание препаратов, которые могут снижать противозачаточный эффект, может привести к возможной беременности, а впоследствии, вероятно, и к аборту.

Таким образом, анализ знаний фармспециалистов в области средств предупреждения нежелательной беременности показал, что фармацевтические специалисты имеют недостаточный уровень знаний в области применения гормональных контрацептивных средств. Следовательно, они не могут предоставить потребителю полную и достоверную информацию в данной области. В этой связи следует обратить внимание руководителей ап-

течных организаций и образовательных учреждений, осуществляющих последипломную подготовку, на необходимость повышения уровня образовательных программ для фармацевтических работников в данной области.

#### Библиографический список

1. Вишневецкий, А.Г. Виновна ли контрацепция в снижении рождаемости? / А.Г. Вишневецкий // *Фармацевтический вестник*. – 2005. - № 12 (375). - С. 2.
2. Багдань, Ш. Современное предупреждение беременности и планирования семьи / Багдань Ш., Божар Г. – *Будапешт*, 1999. - С. 77-80.

УДК 615.12+614.27:613.26

**Н.В. Марченко, Т.Н. Пучинина**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### **Биологически активные добавки к пище: анализ спроса, ассортимента и информированности аптечных работников в Санкт-Петербурге**

Увеличение номенклатуры биологически активных добавок к пище (БАД) в аптечном ассортименте приводит, как правило, к привлечению новых покупателей, увеличению объёма продаж, а, следовательно, и к росту прибыли. При этом повышаются требования к уровню знаний сотрудников аптеки в сфере эффективности, безопасности, правил реализации БАД как к факторам обеспечения качества обслуживания. В настоящее время организации, занятые реализацией БАД, обязаны обучать сотрудников основам рационального питания и роли БАД в оптимизации питания, а также требованиям нормативно-правовой базы, регламентирующей производство и оборот БАД, а «органы Госсанэпиднадзора – проверять наличие документа о прохождении соответствующего обучения у сотрудников, занятых реализацией БАД» [1]. Кроме того, потребители БАД при приобретении этого вида продукции отдают предпочтение аптеке [2].

В период 2003-2005 гг. проведён анализ спроса, ассортимента БАД, реализуемых в аптеках г. Санкт-Петербурга, и информированности аптечных работников о БАД, их свойствах, правилах реализации. Исследования проводили, используя следующие методы: опрос (были разработаны анкеты, как для практических работников (в том числе и для экспертной оценки ряда показателей), так и для покупателей), “store-check”, определение маркетинговых показателей ассортимента, контент-анализ, кластерный анализ. Исследовано 95 аптек г. Санкт-Петербурга различных форм собственности, опросы были проведены среди 170 провизоров и фармацевтов, 220 покупателей в аптеках.

При опросе покупателей установлено, что при выборе БАД наибольшее значение имеют: сведения о свойствах БАД, представленные в аннотации (69,2% опрошенных), состав (63,5%), цена (62,3%), страна-производитель (51,9%). Данные о регистрации интересовали 23% опрошенных, о форме выпуска – 15,4%. Внешний вид упаковки имел значение для 14% покупателей, а фасовка – для 3,8%.

При определении ценовых предпочтений выявлено, что для 23% покупателей цена не влияет на решение о приобретении БАД, для 40% предпочтительным является диапазон 100-200 руб.

При выяснении источников информации, которой руководствуются потребители при выборе БАД, отмечено, что для 34,5% важны рекомендации работников аптеки, 32,7% полагаются на собственные знания, для 25% источником служит реклама (при этом доверяют рекламе только 29%), предписания врача и советы друзей и знакомых отметили 23 и 21,2% соответственно. Результаты свидетельствуют о достаточно высоком уровне доверия покупателей к фармацевтическим специалистам. При этом сами аптечные работники отмечают, что на уровень спроса значительное влияние оказывают рекламные сообщения в СМИ (45,9%), а ценовой фактор выделили только 12,5% сотрудников. Установлены причины изменения спроса на БАДы, так среди факторов увеличения спроса специалисты отметили время года (особенно для витаминно-минеральных комплексов), доступная цена, рекламная поддержка продвижения товара на рынке, изменение образа жизни потребителей. Причины уменьшения спроса: отсутствие или уменьшение рекламы в СМИ, малая степень информированности медицинских и фармацевтических специалистов, малопривлекательное оформление и представление продукта. Статичный спрос характерен для БАД, которые имеют положительную репутацию среди покупателей.

При анализе маркетинговых показателей ассортимента БАД в аптеках установлено, что значения коэффициентов широты находятся в пределах 0,4-1. При оценке частоты встречаемости различных групп БАД выявлено, что наиболее часто встречающиеся – это БАД, влияющие преимущественно на процессы тканевого обмена; источники минеральных веществ; поддерживающие функции органов пищеварения; для лиц, контролирующих массу тела.

При оценке факторов, влияющих на формирование ассортимента БАД в аптеках, установлено, что первые три позиции в рейтинге факторов занимают наличие спроса (указали 78% специалистов), наличие рекламы в средствах массовой информации и известность для потребителей.

Данные исследования информированности фармацевтических специалистов свидетельствуют, что основной источник информации о номенклатуре БАД, который используют провизоры при формировании ассортимента, – прайс-листы оптовых поставщиков. При заказе предпочтение отдаётся тем компаниям, которые выделяют БАД как самостоятельную группу.

Результаты анкетирования фармацевтических специалистов показали, что для них источниками информации о БАД являются преимущественно представители фирм-производителей (80,7%), телевидение (61,8%), радио (58,1%), неспециализированные печатные издания (35%), в повседневной практике провизоры и фармацевты используют листки-вкладыши (46,4%). Однако информация, представленная в указанных источниках, носит выраженный рекламный характер, не обладает достаточной объективностью, а наибольшее количество нарушений связано с несоответствием информации, наносимой на этикетку, информации в Регистрационном удостоверении (56% от общего числа нарушений в розничной торговле БАД) [1]. Необходимо отметить, что в 82% аптек отсутствовал «Федеральный Реестр биологически активных добавок к пище», кроме того, не все аптечные работники знают о том, что он издаётся.

Таким образом, является актуальной проблема разработки программ обучения аптечных работников в сфере эффективности, безопасности и правил оборота БАД.

#### **Библиографический список**

1. Письмо Главного санитарного врача РФ от 21 января 2003 г. № 2510/512-03-27 «Об усилении госсанэпиднадзора за производством и оборотом БАД».
2. Андреева, И.Н. Биологически активные добавки к пище как особая категория товара аптечного ассортимента / И.Н. Андреева, Д.В. Степанов // Новая аптека. - 2004. - № 11. – С. 43–51.

УДК 339.138:615.272.3(470.62)

**В.А. Морозов, В.Л. Базарный**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Исследования ассортимента противодиабетических средств, на примере Республики Северная Осетия-Алания**

Сахарный диабет является одним из наиболее широко распространённых эндокринных заболеваний, требующих пожизненного медикаментозного лечения. В последнее время отмечен резкий рост распространённости и заболеваемости сахарным диабетом. Каждые 10-15 лет число больных удваивается. К 2010 году их число по прогнозам специалистов составит 239-240 млн. человек. *Всемирная Организация Здравоохранения* оценивает сложившуюся ситуацию как эпидемию неинфекционного характера [1].

В последние годы в Российской Федерации в целом и в отдельных её регионах проблему роста заболеваемости сахарным диабетом осложняет тяжёлая ситуация с лекарственным обеспечением больных сахарным диабетом, наблюдается острая нехватка инсулинов и пероральных противодиабетических препаратов [2].

В настоящее время нами проводятся маркетинговые исследования противодиабетических средств на региональном уровне. Для примера, была выбрана Республика Северная Осетия-Алания, исследования проводились в рамках социального заказа Министерства Здравоохранения республики.

Целью проводимых исследований явилось определение оптимального ассортимента противодиабетических средств и потребности в них, для последующего внедрения полученных результатов в существующую программу лекарственного обеспечения данной категории больных.

При проведении исследования был использован комплекс статистических маркетинговых и фармакоэкономических методов. Все расчёты проводились на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office.

В рамках проводимых исследований был проведён контент-анализ ассортимента группы противодиабетических препаратов, представленных на российском рынке по фармакологическому и производственному признакам. На 2005 год, зарегистрировано 167 препаратов исследуемой группы. Из них 94 (56,3%) являются препаратами инсулина, 73 (43,7%) – таблетированными гипогликемическими средствами. Среди инсулинов представлен 31 (32,9%) отечественный препарат и 63 (67,1%) зарубежных, в группе пероральных противодиабетических лекарственных средств 22 (30,1%) препарата отечественного производства и 51 (69,9%) зарубежного, показатель глубины ассортимента противодиабетических средств, представленных на локальном рынке республики составил 0,42. В том числе для препаратов инсулина он составил 0,44, для пероральных гипогликемических препаратов – 0,39.

Для изучения мнения врачей об эффективности препаратов исследуемой группы и изучения номенклатуры противодиабетических средств, наиболее часто используемых в Республике Северная Осетия-Алания, был использован метод коллективных экспертных оценок. В качестве экспертов были привлечены врачи-эндокринологи, работающие в лечебно-профилактических учреждениях республики. В результате 33,85% ассортимента инсулинов, представленного на российском рынке, были характеризованы экспертами как высоко-

эффективные, 29,23% – как препараты средней эффективности, от закупок которых следует отказываться. Уровень их закупок не должен превышать уровня предыдущего периода. Как устаревшие и малоэффективные препараты характеризованы 36,92% ассортимента. Сюда попали в своём большинстве инсулины свиного происхождения и полученные трансформацией из свиного, а также препараты с малой терапевтической активностью и наличием большего числа побочных эффектов. Подавляющее число экспертов не сталкивалось в своей практической деятельности с 30,85% ассортимента, из которых 19 – отечественные. Ассортимент пероральных гипогликемических препаратов по результатам экспертных оценок был оценен на 45,7% как высокоэффективные препараты, 27,12% – как средней эффективности, 27,12% – как малоэффективные, 19,1% – не оценены экспертами.

На следующем этапе был проведён анализ заявки на противодиабетические препараты для обеспечения нужд республики за 2001-2004 гг. Следует отметить, что среди закупаемых препаратов наблюдается большое количество устаревших, относительно дешёвых препаратов. Всего в заявке включено 28 (17,83%) препаратов изучаемой группы. Из них 18 (20,45%) – инсулины, а 10 (14,5%) – пероральные гипогликемические средства. Из 18 инсулинов – 11 (36,7%) – представляют собой препараты, оцененные экспертами как высокоэффективные, на них приходится 71,7% объёма заявки на инсулины в денежном выражении, и 54,7% в количественном. Инсулины, определённые экспертами как малоэффективные, нежелательные для применения, составляют 25,1% стоимости и 39,7% количественного объёма в натуральном выражении. Инсулины, чье присутствие по мнению экспертов в закупках должно быть ограничено, составляют 3,2% объёма в стоимостном выражении и 5,6% в натуральном. Пероральные гипогликемические препараты, включённые в заявку, являются оцененными экспертами, как высокоэффективные, они представляют 41,2% от рекомендованных для включения в заявку на закупки.

На основании полученных результатов исследования, нами составлен перечень противодиабетических препаратов, рекомендованных для централизованных закупок. Данный перечень был внесён в разработанные ранее информационно-аналитические материалы, касающиеся лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом Республики Северная Осетия-Алания, представленные для внедрения в существующую программу лекарственного обеспечения вышеобозначенной категории больных.

#### **Библиографический список**

1. Дедов, И.И. Сахарный диабет проблема XXI века / И.И. Дедов // *Врач.* – 2000. – № 1. – С. 4-5.
2. Хусаинова, Г.И. Маркетинговые исследования в области лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом / Г.И. Хусаинова, Д.Х. Шарикова // *Казанский медицинский журнал.* – 2000. – № 2. – С. 89-91.

УДК 614.27:658.6(470.6)

**Х.Н. Насрулаева, С.А. Михайлова**

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Анализ регионального рынка лекарственных препаратов для лечения кожных заболеваний**

В блоке маркетинговых исследований товара главным направлением является изучение ассортимента, его структуры и новизны, а также конкурентоспособности. Анализ ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) для лечения кожных заболеваний проводили на примере антигистаминных и гормональных препаратов (глюкокортикостероидов) [1,2,3].

Первым этапом изучения ассортимента ЛП являлся анализ номенклатуры ЛП, разрешённых для применения в нашей стране и имеющихся в наличии на рынке региона. Исследование проводили с помощью контент-анализа, являющегося формализованным методом количественного анализа документов, и непосредственного наблюдения ЛС на фармацевтическом рынке.

Номенклатура противогистаминных препаратов, официально зарегистрированных в России, включает 29 наименований, из них 68,3% составляют препараты зарубежного производства. Однако для лечения кожных заболеваний применяют 19 наименований ЛП, из них 74,2% составляют импортные препараты.

Гормоны и их аналоги – очень многочисленная фармакотерапевтическая группа и включает около 100 наименований ЛП. Для лечения различных нозологических форм дерматологических заболеваний применяются глюкокортикоидные препараты, которые составляют около 20,0% всей номенклатуры. Среди них на долю препаратов отечественного производства приходится 37,6%. Для лечения кожных заболеваний используется 38 наименований ЛП из данной фармакотерапевтической группы.

Структура ЛП по лекарственным формам для изучаемых фармакотерапевтических групп представлена на рис. 1.

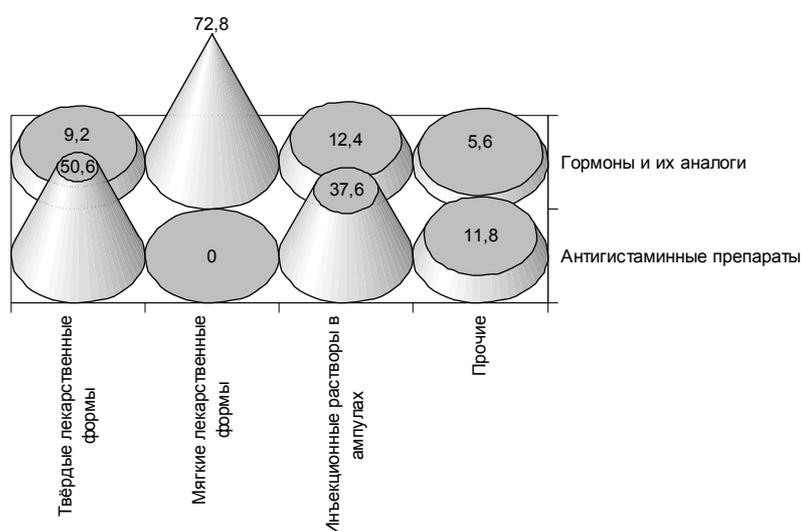


Рисунок 1 – Структура изучаемых фармакотерапевтических групп по видам лекарственных форм, %

Как свидетельствуют данные рис. 1, наибольший удельный вес среди противогистаминных препаратов занимают таблетки – 50,6% и инъекционные растворы в ампулах – 37,6%, доля остальных лекарственных форм сравнительно невелика – 11,8%. Особенностью структуры глюкокортикоидных препаратов является то, что значительное место в этой группе занимают мягкие лекарственные формы – 72,8%. Удельный вес прочих лекарственных форм составляет 27,2%. Ассортимент изучаемых ЛП включает как монокомпонентные, так и комбинированные препараты. Причём, среди антигистаминных препаратов, применяющихся в дерматологической практике, встречаются практически только монокомпонентные ЛП, тогда как гормональные препараты представлены на 51,4% монопрепаратами, а на 48,6% – комбинированными ЛП.

В ходе исследования нами проведён анализ ассортимента ЛП исследуемых групп в 12 аптеках г. Махачкалы. Установлено, что в структуре ассортимента антигистаминные препараты занимают около 1,0% (с учётом номенклатурных позиций), глюкокортикоидные препараты варьируют в интервале 0,9-1,5%.

Как показали расчёты, коэффициенты полноты находятся в пределах от 0,25 до 0,85. Наиболее полно в аптеках г. Махачкалы представлены антигистаминные препараты I поколения (68,0-85,0%), препараты II поколения (32,0-51,0%), III поколения (не более 30%).

В аптеке, находящейся в непосредственной близости к *Республиканскому кожно-венерологическому диспансеру*, имеется наиболее полный ассортимент глюкокортикоидных препаратов, тогда как противогистаминные препараты во всех аптеках присутствуют приблизительно в одинаковом ассортименте.

С целью изучения изменения ассортимента противогистаминных препаратов и глюкокортикоидов в 2004-2005 гг. нами рассчитан индекс обновления ассортимента для указанных групп ЛП. Индекс обновления ассортимента противогистаминных препаратов за эти два года составил 0,18, глюкокортикоидных препаратов – 0,21, что свидетельствует об активном внедрении ЛП данных групп на фармацевтическом рынке региона и быстром обновлении номенклатуры.

Таким образом, всё вышеизложенное свидетельствует о том, что региональный фармацевтический рынок Республики Дагестан в настоящее время насыщен достаточно полно противогистаминными и глюкокортикоидными препаратами, которые применяются для лечения различных нозологических форм дерматологических заболеваний.

#### Библиографический список

1. Задорожный, Б.А. Справочник по дерматологии / Б.А. Задорожный. - Киев: Здоров'я, 1996. - 176 с.
2. Иванов, О.Л. Кожные и венерические болезни / О.Л. Иванов. - М.: Медицина, 1997. - С. 13-16.
3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. - М.: «Эхо», 2005. - Вып. VI. - С. 238; 244 - 277; 375-381.

УДК 615.12:615.15

И.Е. Нильва

ЗАО «Верофарм», г. Москва

### Проблемы инвестиций в сфере фармацевтического производства

Целью настоящей работы являлось определение инвестиционной активности в сфере фармацевтического производства. Основным источником финансирования капиталовложений в предприятия, традиционно входящие в состав фармацевтической отрасли, являются их собственные средства (табл. 1). Среди них ведущую роль играет прибыль, хотя в последние годы её доля практически сравнялась с долей амортизационных отчислений, что является следствием постепенного обновления основных фондов. Значение прибыли как источника инвестиций уменьшилось и в связи с отменой с 2002 г. льгот по налогу на прибыль от производства продукции, включённой в перечень ЖНВЛС.

Таблица 1 – Структура инвестиций в основной капитал предприятий медицинской промышленности, %

Источник финансирования	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.
Собственные средства	79,9	86,6	92,1	95,2	91,96	85,85	93,54
Привлечённые средства	20,1	13,4	7,9	4,8	8,04	14,15	6,46
В т.ч.							
Кредиты банков	—	1,5	2,0	0,6	0,47	2,00	0,24
Бюджетные средства	19,5	7,8	3,4	2,9	5,81	7,51	4,54

Источник: ФГУП «ГипроНИИмедпром».

Как показал анализ, 2002 г. характеризовался увеличением доли привлечённых средств до 14,15%, однако уже в 2003 г. она сократилась до 6,46% (табл. 1). В настоящее время в структуре привлечённых средств основное место занимают федеральные бюджетные средства (несмотря на существенное сокращение финансирования), доля кредитов банков незначительна. За 2003 г. инвестиции в основной капитал на развитие фармацевтической промышленности составили 1131,7 млн. руб., что на 4% ниже, чем в 2002 г.

Значительно стимулировали развитие отрасли в послекризисный период планы по введению стандартов GMP. Лидирующие предприятия отрасли («Нижфарм», «Акрихин», «Верофарм» и др.) начали реконструкцию своих производственных мощностей и внедрение принципов GMP ещё задолго до 2000 г. Стратегически они сразу же ориентировались на международные стандарты, что создало адекватную базу для их долгосрочного развития и освоения внешнего рынка (что особенно важно, учитывая перспективы вхождения России в ВТО).

Помимо реконструкции действующих предприятий важное направление инвестиций – создание совершенно новых производств. Основная часть предприятий расположена в Подмосковье. Это и отечественные («Аболмед», «Макиз фарма», «Сотекс»), и иностранные (Геден Рихтер «Фармаград», «КРКА-Рус»), и совместные проекты (завод «Серл-Биопрепарат» и др.). К концу 2003 г. в РФ было зарегистрировано 42 химико-фармацевтических предприятия с участием иностранного капитала.

Большинство проектов связано с производством оральных форм лекарственных препаратов. На этом фоне выделяются завод по производству инфузионных растворов «Рестер» (Ижевск), производство субстанций «Фармсинтез» (Ленинградская область), предприятие по сухой распылке антибиотиков «Аболмед» (Московская область). Стоимость реализованных проектов колеблется от 2-3 до 30 млн. долл.

Следует отметить, что инвестиции в новые предприятия в большинстве своём не учитываются в статистике отрасли (если субъекты отрасли не участвуют в этих проектах). Поэтому показатели капиталовложений в послекризисный период, исчисляемые отраслевыми институтами примерно в 250 млн. долл., не отражают действительного положения дел. С учётом вышеприведённых проектов общий объём инвестиций в отрасль можно оценить в 380-400 млн. долл. (данные «Цитомед. Маркетинг»). Запуск ещё целого ряда крупных проектов свидетельствует о том, что сектор новых компаний продолжает активно расширяться (производственные проекты «Аболмед», «Полисан», «Новые технологии»). Кроме того, очевидно продолжение переноса производства западных препаратов на российскую почву (проекты компаний «Хемофарм» и «Эгис»).

Таким образом, инвестиционная активность в сфере фармацевтического производства в последние годы возросла. Несмотря на высокую лабильность внешней среды, недостатки законодательства, сложность и консервативность разрешительной системы и пр., этому благоприятствовали макроэкономические факторы, а также положительные сдвиги внутри отрасли. Инвестиционная деятельность осуществляется как на действующих предприятиях, так и в сфере строительства и организации совершенно новых производственных компаний. Несмотря на то, что основная часть инвестиций привлекается внутри страны, значительный вклад в инвестиционных процесс принадлежит лидирующим на российском рынке восточноевропейским фармацевтическим компаниям, которые создают свои производства на территории России.

Стагнация производственного сектора, которая характеризовала его развитие в 2001-2002 гг., снижала его инвестиционную привлекательность. Однако реформирование деятельности целой группы лидеров отрасли, перспективы продажи государственных пакетов акций, а также активное развитие новых производственных компаний создают позитивные предпосылки для роста инвестиций. Последние годы продемонстрировали принципиальные изменения в возможностях российских компаний в привлечении инвестиций, что связано с размещением акций *ОАО «36,6»* и облигационного займа *ООО «Отечественные лекарства»* на фондовом рынке. В то же время необходимо признать, что производственный фармацевтический бизнес в России мало привлекателен для финансовых инвесторов (более привлекательны быстро развивающиеся аптечные сети). Эта ситуация характерна не только для России: дженериковые компании, в принципе, достаточно новы для рынка, и финансовые инвесторы пока ещё не имеют шаблонов для их оценки. Однако существуют стратегические инвесторы, которые достигли успехов на локальных рынках и знают, как развиваются дженериковые производства. Они не боятся вкладывать в этот сектор, даже в РФ. Задача необходимости укрупнения бизнеса стоит перед всеми дженериковыми производителями, в том числе компаниями из Восточной Европы, которые наиболее активны как стратегические инвесторы на российском рынке.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что, несмотря на некоторые положительные тенденции, инвестиционная активность в сфере фармацевтического производства является недостаточной и имеются резервы для её повышения.

#### **Библиографический список**

1. Григорьев, М.И. Совместное производство: от экономики до политики / М.И. Григорьев // *Фармацевтический вестник*. - 2003. - № 39. - С. 6-7.
2. Захарова, В. Подводя итоги пятилетки / В. Захарова, С. Романова // *Ремедиум*. - 2002. - № 6. - С. 36-43.
3. Колипова, Ю. Инвестиционный климат и его влияние на инвестиционную активность в медицинской промышленности / Ю. Колипова // *Ремедиум*. - 2003. - № 4. - С. 40-44.
4. Панюшин, Р. Инвестиции: ожидания и реальность / Р. Панюшин // *Фармацевтический вестник*. - 2003. - № 39. - С. 10-11.
5. Парканский, А. Инвестиционная привлекательность различных секторов фармацевтического рынка / А. Парканский // *Фармацевтический вестник*. - 2003. - № 20. - С. 26.

УДК 615.26 : 616.5 : 614.27 : 658.6 (470+571)

**В.В. Новосартова, И.Н. Андреева**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Анализ рынка косметических и лекарственных средств, применяемых для лечения угревой сыпи в России**

Внешний вид – это визитная карточка человека, оставляющая первое и самое запоминающееся впечатление о нём. Любой косметический дефект на коже не только может испортить первое впечатление, но и зачастую снижает собственную самооценку [2].

Как правило, у человека, страдающего угревой болезнью в той или иной степени выражены стеснительность, чувство вины, ощущение своей социальной неприемлемости, злость, состояние депрессии, неверие в возможность излечения. Интенсивные переживания усугубляют течение заболевания [1].

По статистике, угревой болезнью страдает до 85% населения в возрасте от 12 до 25 лет и примерно 30-40% лиц старше 25 лет. Тенденция «взросления» этого заболевания в настоящее время, его значительное влияние на психоэмоциональную сферу, социальный статус и общественную адаптацию больных обуславливают актуальность данной проблемы и необходимость разработки новых эффективных средств и схем лечения [3].

Целью настоящего исследования является маркетинговое изучение лекарственных и косметических средств противугревой активности на фармацевтическом рынке России.

За период март 2004 г. – февраль 2005 г. был проведён анализ аптечных продаж лекарственных препаратов для лечения угревой сыпи по России: выделены лидеры продаж среди лекарственных препаратов и их производителей, проведён рейтинг по непатентованным наименованиям, рассмотрен стоимостный и натуральный объёмы продаж отечественных и зарубежных производителей. Данные для расчётов взяты в оптовых ценах.

Ассортимент лекарственных препаратов, пользующихся спросом в аптеках России, насчитывает 15 торговых наименований (без учёта страны-производителя). За рассматриваемый период объём продаж лекарственных препаратов в стоимостном и натуральном выражении равен 6 987 729 USD и 4 610 360 упаковок, что составило соответственно 0,19 и 0,13% от общего объёма реализации всех лекарственных препаратов. Средневзвешенная цена за одну условную упаковку лекарственного препарата данной группы составила 1,5 USD.

Лидером продаж в стоимостном рейтинге стала Scheking ag (36,73%), а в натуральном – на первом месте оказалась *Краснодарская фармацевтическая фабрика* (18,02%) (табл. 1).

Таблица 1 – ТОП-15 фирм-производителей лекарственных препаратов для лечения акне в стоимостном и натуральном показателях

Фирма-производитель	Доля от стоимостного объёма продаж, % USD	Фирма-производитель	Доля от натурального объёма продаж, % упак.
SCHEKING AG	36,73	ОАО «Краснодарская фармацевтическая фабрика»	18,2
Ретиноиды ЗАО «ФИПП»	20,58	Ретиноиды ЗАО «ФИПП»	14,2
GALDERMA S.A.	12,42	Интерфарм	13,22
HOFFMANN ROSHE LTD	10,67	ОАО «Московская фармацевтическая фабрика»	12,33
PFIZEK	4,48	SCHEKING AG	8,41
ОАО «НИЖФАРМ»	3,48	ОАО «Дальхимфарм»	7,08
NATURWAREN ONG	2,55	ОАО «Тверская фармфабрика»	6,66
ОАО «Краснодарская фармацевтическая фабрика»	2,49	ОАО «Фитофарм – НН»	5,47
ОАО «Дальхимфарм»	1,63	ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»	4,74
ОАО «Московская фармацевтическая фабрика»	1,55	Борисовский завод медпрепаратов	4,14
ОАО «Фитофарм – НН»	1,14	GALDERMA S.A.	1,76
ОАО «Тверская фармфабрика»	0,78	NATURWAREN ONG	0,90
Борисовский завод медпрепаратов	0,52	PFIZER	0,87
ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»	0,50	ОАО «Биосинтез»	0,74
ОАО «Биосинтез»	0,19	HOFFMANN-LA ROCHE LTD	0,69

Первое место в стоимостном рейтинге лекарственных наименований заняла кислота азелаиновая (36,73%), которая представлена препаратом «Скинорен». На втором месте оказались препараты без непатентованных наименований (17,77%), в данном случае – это «Радевит», и третье место отошло к «Изотретиноину» (12,06%), который является непатентованным наименованием для «Роаккутана» и «Ретиноевой мази».

В стоимостном и натуральном объёме продаж отечественных и зарубежных производителей лидирующую позицию занял «Скинорен» (36,73% USD). По натуральному показателю первое место принадлежит «Ихтиоловой мази» (53,84% упак.).

За исследуемый период лекарственные препараты группы были представлены 26-ю фирмами. На отечественные компании приходится 33% стоимостного объёма продаж и 83% натурального. Доля же зарубежных фирм-производителей составила 67% и 17% отечественных.

Наибольший объём аптечных продаж лекарственных препаратов для лечения угревой болезни в натуральном выражении пришёлся на безрецептурные лекарственные средства (96%). Доля рецептурных препаратов составила всего лишь 4% упаковок. В основном, это мази с антибиотиками, субстанции для приготовления лекарственных препаратов.

Таким образом, нами охарактеризован ассортимент лекарственных и косметических средств для лечения угревой сыпи, присутствующих на Российском рынке.

#### Библиографический список

1. Гуцина, Н.С. Эффективная наружная терапия пациентов с угревой сытью / Н.С. Гуцина, Т.А Корчева // Человек и лекарство. - 2005.-Т. 13, № 7. - С. 482-484.
2. Зябненкова, О.В. Внешний вид – неотъемлемая часть понятия «качество жизни» / О.В. Зябненкова // Новая аптека. Аптечный ассортимент. - 2004. - № 7.-С. 18-19.
3. Штабская, М. Косметика для подростков / М. Штабская // Российские аптеки. - 2003. - № 3.- С. 58-59.

УДК 002.6.615.1

Н.М. Орехов

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### Основные требования к классификации расходов производственной аптеки в целях бюджетирования

В современных условиях хозяйствования одним из наиболее эффективных методов контроля за результатом финансово-хозяйственной деятельности, при применении которого используется весь арсенал инструментов финансового менеджмента, является бюджетирование – краткосрочное финансовое планирование. При этом бюджетное планирование, представляющее собой процесс подготовки отдельных бюджетов по структурным или функциональным подразделениям организации, разработанных на основе утверждённых высшим руководством программ, трактуется специалистами более широко, чем процесс составления сметы.

Бюджетирование рассматривается как целостная система выбора тактических целей планирования на уровне предприятия в рамках принятой стратегии, разработки планов (смет затрат и доходов) будущих операций и контроля исполнения этих планов, т.е. по сути как система внутреннего финансового управления. Роль и место бюджетирования в общей системе финансового планирования достаточно полно характеризуется функциями бюджета: планирование, контроль, координирование, стимулирование, оценка эффективности работы предприятия и обучение менеджеров. Интерес к системе бюджетирования финансово-хозяйственной деятельности экономического субъекта объясняется потребностью предприятий «выжить» в современных жёстких условиях рыночных отношений. Основная задача бюджетирования заключается в повышении эффективности работы предприятия на основании целевой ориентации и координации всех событий, охватывающих изменение хозяйственных средств и их источников, выявлении рисков и снижении их уровня, а также повышении гибкости в функционировании экономического субъекта. Следует отметить, что формирование бюджета предприятия является основным инструментом краткосрочного финансового планирования, определяющим источники и направления использования денежных средств. При этом бюджет (финансовый план действий), являясь методом регулирования экономики предприятия, позволяет не только управлять финансами, но и гармонизировать отношения как внутри хозяйствующего субъекта, так и с внешней средой.

Однако внедрение системы бюджетирования финансово-хозяйственной деятельности производственной аптеки связано с рядом проблем: с отсутствием единообразия в методологии и методике комплексного финансового планирования, учёта и анализа экономических показателей; с разнообразием методических подходов к составлению прогнозного бухгалтерского баланса, выступающего индикатором перспектив финансового состояния экономического субъекта; с наличием специфических особенностей при формировании бюджета аптеки в зависимости от масштабов и видов осуществляемой деятельности.

В этой связи весьма актуальной является проблема совершенствования методики бюджетирования, позволяющей планировать и контролировать экономический результат деятельности производственной аптеки. Одним из ключевых и наиболее сложных этапов бюджетирования является разработка бюджета затрат. Следует отметить, что общепринятая классификация затрат на производство и реализацию продукции, товаров, работ, услуг по экономическим элементам – материальные расходы, расходы на оплату труда, суммы начисленной амортизации и прочие расходы, которая широко используется в бухгалтерском учёте, налоговом учёте, статистической отчётности и экономическом анализе, для решения задач бюджетирования аптеки не пригодна, поскольку не позволяет, прежде всего, систематизировать платежи предприятия, а так же затрудняет формирование себестоимости продукции внутриаптечного изготовления. Иные классификации затрат, разработанные для промышленных предприятий, вполне отвечают требованиям анализа, но мало подходят для систематизации затрат в целях бюджетирования финансово-хозяйственной деятельности аптеки. Учитывая, что при составлении бюджетов необходимо определить потребность в финансовых ресурсах аптеки на закупку материалов, оплату труда, услуг сторонних организаций, осуществление денежных выплат, в том числе расчётов с бюджетом, кредитными учреждениями и т.п., затраты, различающиеся по направлениям платежей или источникам выплат, должны быть представлены как самостоятельные элементы расходов. Кроме того, при составлении бюджета расходов производственной аптеки необходимо учитывать, что аптека, не являясь промышленным предприятием, имеет производственное подразделение, а также, кроме реализации товаров за наличный расчёт, как правило, реализует ещё товары лечебным учреждениям по безналичному расчёту и осуществляет услуги по отпуску населению лекарственных средств по льготным рецептам; то есть, производственная аптека является предприятием, осуществляющим несколько видов деятельности. Следовательно, классификация расходов аптеки должна обеспечить разработку бюджета затрат не только по предприятию в целом, но и по каждому виду деятельности, формируя при этом себестоимость каждого из них.

Таким образом, классификация расходов производственной аптеки в целях бюджетирования должна соответствовать следующим требованиям: а) расходы должны быть представлены, как экономические элементы; б) должна быть раскрыта направленность (назначение) платежей; в) должен быть раскрыт источник выплат

(покрытия); г) расходы должны быть отнесены к конкретному виду деятельности либо в полной сумме, либо частью.

#### Библиографический список

1. Бюджетирование шаг за шагом. Сер.: Практика менеджмента / Добровольский Е., Карabanов Б., Боровков П. и др. – СПб.: Питер, 2005. – 448 с.
2. Трефилов, В.А. Бюджетирование как инструмент оперативного управления предприятием / В.А. Трефилов, Е.Н. Пышкина, Н.А. Харитонова // Вопросы формирования и эффективного функционирования рыночной системы: Межвуз. сб. науч. трудов. – Магнитогорск: МГТУ, 2001. - Вып. 3. - С. 67-72.

УДК 615.9:547.262

**Т.А. Орехова, Т.Л. Малкова, М.С. Гайсинович, И.П. Крохин**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Роль химико-токсикологических лабораторий в решении проблем сохранения здоровья населения в связи с ростом потребления спиртосодержащей продукции

По данным статистики за 2002 год в России потребление спиртосодержащей продукции превышало 15 литров в год на человека (в пересчёте на 100% спирт). В соответствии со стандартами ЮНЕСКО, это предельно высокая цифра, превышение которой несёт угрозу здоровью и развитию личности. Для сравнения, в Финляндии в год на человека приходится 9 литров этого продукта.

Потребление вина в России за последние несколько лет резко снизилось. На 2002 год оно составляло четыре литра в год на человека, что на восемь литров меньше, чем в 1986 году. Производство вина в России также сокращается. Если 13 лет назад один из заводов на юге России собирал урожай в 35 тыс. тонн винограда, то в 2002 году было собрано лишь 2 тыс. 500 тонн. На текущий год производство вина значительно увеличилось за счет иностранных инвестиций.

Между тем европейский уровень предельно допустимого количества потребления водки может и не распространяться на граждан России. Как выяснили учёные из Российского университета дружбы народов, у русских есть так называемый «азиатский» ген, который позволяет выпить водки в 10 раз больше, чем сможет любой европеец.

Всего в России по данным Минздравсоцразвития РФ живёт более 2 млн. людей, больных алкоголизмом. Из каждых 100 тыс. россиян этим недугом страдают более 1,5 тыс., что составляет 1,5% всего населения России. За последние два года заболеваемость этим недугом выросла почти на 30%, а алкогольными психозами – более чем на 50%.

К сожалению, приходится признать, что масштабы гибели людей в связи с массовым пьянством не осознаются населением страны или осознаются как естественный процесс. Существенным моментом, усугубляющим алкогольную ситуацию, является и то, что на прилавках магазинов и многочисленных ларьков часто встречаются фальсифицированные спиртные напитки, имеющие этикетки водок, коньяков и вин. В средствах массовой информации нередки сообщения о случаях массового отравления такими изделиями.

Федеральная служба государственной статистики обнародовала смертность от случайных отравлений алкоголем в январе-феврале 2004 года (табл. 1).

Таблица 1 – Смертность от случайных отравлений алкоголем в январе-феврале 2004 года

Федеральные округа	2004 г.	2003 г.	Прирост (+), снижение (-)	2004 г. в % к 2003 г.
Центральный федеральный округ	1810	1948	-138	92,9
Северо-Западный федеральный округ	965	1066	-101	90,5
Южный федеральный округ	408	478	-70	85,4
Приволжский федеральный округ	1477	1642	-165	90,0
Уральский федеральный округ	745	921	-176	80,9
Сибирский федеральный округ	1208	1428	-220	84,6
Дальневосточный федеральный округ	365	346	+19	105,5

В 1998 году согласно приказу № 289 МЗ РФ на базе кафедры токсикологической химии Пермской государственной фармацевтической академии создан Региональный учебно-методический центр аналитической диагностики наличия наркотических, психотропных и других токсических веществ. За центром закреплены учреждения здравоохранения 23 областей, краев и республик, в которых он осуществляет организационно-методическую и консультативную работу с химико-токсикологическими лабораториями. Основной задачей центра является первичная последипломная подготовка по токсикологической химии и судебно-химической

экспертизе, а также общее и тематическое усовершенствование и сертификация специалистов – врачей и провизоров, работающих в судебно-химических отделений бюро судмедэкспертизы и химико-токсикологических лабораториях, по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

При кафедре действует как самостоятельное структурное подразделение академии учебно-научно-производственный комплекс «Региональный испытательный центр «Фарматест»», в составе которого функционируют две лаборатории, аккредитованные Госстандартом России как технически компетентные и независимые, выполняющие сертификационные испытания лекарственных средств и пищевых продуктов на хозяйственной основе. За 2005 год проанализировано 1383 образца лекарственных средств и 685 образцов алкогольной продукции.

Кафедра оказывает консультативную и методическую помощь практическому здравоохранению и органам МВД, ежегодно выполняются экспертные исследования по запросам органов МВД и судебно-следственных органов. За период с 1999 по 2005 гг. проведена 81 экспертиза, из них 40% связаны с анализом алкогольной продукции. 90% алкогольной продукции, представленной на экспертизу *Отделом по борьбе с незаконным оборотом алкогольной продукции ГУВД Пермской области*, не соответствовало требованиям, предъявляемым государственными стандартами [1]. В ряде случаев выявлены добавки, наличие которых недопустимо в пищевом сырье, что не обеспечивает необходимый уровень защиты здоровья граждан. Результаты экспертиз легли в основу возбуждения уголовных дел против недобросовестных предпринимателей, осуществляющих торговлю алкогольной продукцией без документов, подтверждающих безопасность и качество продукции. Такого рода совместная работа химико-токсикологических лабораторий и органов УВД важна для поддержания социального, нравственного и физического здоровья населения.

Определённые надежды на улучшение ситуации связаны со вступлением в силу с 1 января 2006 года новой редакции закона «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции». Закон вносит серьёзные изменения в рынок алкогольной продукции, например, будут упразднены акцизные склады; импортеры будут обязаны обклеивать продукцию акцизными марками на территории России, а не в местах производства [2]. Кроме того, закон вводит существенные ограничения по размерам оплаченного уставного капитала участников алкогольного рынка (например, производить водку смогут лишь те предприятия, уставной капитал которых превышает 50 млн. рублей); а розничной продажей любого вида алкогольной продукции смогут заниматься исключительно юридические лица с уставным капиталом не менее 1 млн. рублей. Только никто не может сказать точно, как повлияет уменьшение производства на количество отравлений алкогольной продукцией и её суррогатами. Возможно, это приведёт к новому всплеску интоксикаций, связанному с увеличением употребления кустарно изготовленных алкогольных напитков или бытовых спиртосодержащих жидкостей. В таком случае ещё более возрастет роль химико-токсикологических лабораторий, выполняющих на современном оборудовании анализ спиртосодержащей продукции и работающих в контакте с контролирующими органами, призванными следить за правилами торговли алкогольной продукцией, безопасность и качество которой подтверждено соответствующими документами.

#### Библиографический список

1. Вязьмина, Н.А. Исследование примесного состава этилового спирта и продуктов его ректификации / Н.А. Вязьмина, А.А. Савчук // *Партнеры и конкуренты*. – 2002. – № 2. – С. 30-39.
2. Добров, Д. Алкогольный рынок ждет сокращений / Д. Добров, А. Романов // *Коммерсантъ*. – 2005. – № 196. – С. 13.

УДК 614.27:615.45.03:616.831-005.1

**С.А. Парфейников, Р.В. Тавакалян**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Изучение лекарственного обеспечения больных, страдающих цереброваскулярной патологией**

Цереброваскулярные заболевания и наиболее тяжёлые их формы – острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт) – являются важнейшей медико-социальной проблемой, наносящей колоссальный урон здоровью нации.

В России, как и во многих других странах мира, инсульт занимает третье место среди причин смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Ежегодно в России происходит около 400 тыс. первичных инсультов, при этом примерно 35% заболевших умирает и только небольшая часть (около 20%) возвращается к труду. Но не всегда к тому, чем занимался человек до болезни. Отсюда ясно, какие это колоссальные потери для общества, так как одну треть перенесших инсульт составляют люди трудоспособного возраста. Риск развития инсульта прогрессивно нарастает с увеличением возраста. У молодых людей (до 45 лет) инсульт ежегодно возникает только у одного человека из 30 тысяч, а к 80 годам вероятность его развития становится очень высокой. В острой стадии (первые три недели) погибают 30-35% больных, а к концу первого года после инсульта число неблагоприятных исходов превышает 50%. В последние 30 лет в экономически развитых стра-

наблюдается снижение смертности от инсульта. Но, к сожалению, Россия пока входит в число стран с наиболее высокой смертностью от инсульта [1].

Непосредственной причиной инсульта становится разрыв сосуда (геморрагический инсульт) или закупорка кровеносного сосуда (ишемический инсульт). Специфических медикаментозных методов лечения геморрагического инсульта в настоящее время нет, применяются антигипоксанты и антиоксиданты. Важным и зачастую определяющим методом лечения геморрагического инсульта является оперативное вмешательство. Лечение ишемического инсульта гораздо сложнее, чем геморрагического. Прежде всего это связано с многообразием патогенетических механизмов, лежащих в его основе. Лечение мозгового инсульта проводят поэтапно. Оно состоит из мероприятий, направленных на устранение витальных расстройств (недифференцированная или базисная терапия) и из дифференцированных патогенетических мероприятий, специфичных для определенного типа патологического процесса. Рациональное лечение инсультов возможно лишь на основе определения его патогенетических подтипов, а эффективная профилактика повторных инсультов – на точном знании их патогенеза [2].

Для лечения инсульта различной этиологии применяются определенные лекарственные средства. Так, например, основными церебральными тромболитиками признаны урокиназа, стрептокиназа и их производные, а также тканевой активатор плазминогена. Вазодилататоры (эуфиллин) развивают коллатеральное кровоснабжение очага ишемии. Кислота ацетилсалициловая является эффективным антиагрегантным средством для лечения в острый период инфарктов мозга. Однако часто кислота ацетилсалициловая не может использоваться у больных, имеющих проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта. В этих случаях применяются его специальные лекарственные формы (тромбо-асс и др.). В настоящее время широко используются в острый период антиагреганты иного действия, включая тиклопидин, дипиридамол (курантил) и пентоксифиллин (трентал). Антикоагулянты прямого действия, гепарин (низкомолекулярный гепарин) предотвращают глубокие венозные тромбозы.

В настоящее время выделяется целый спектр лекарственных препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами: постсинаптические антагонисты глутамата; пресинаптические ингибиторы глутамата; блокаторы кальциевых каналов (нимодипин); антиоксиданты (эмоксипин,  $\alpha$ -токоферол); ноотропы (пиррацетам, церебролизин) и другие.

В экономических странах Западной Европы, США, Канаде за счёт финансовой поддержки правительства разрабатываются и широко внедряются национальные программы, направленные на профилактику инсульта, благодаря которым заболеваемость и летальность от данной патологии за последние 20-30 лет снизились более чем вдвое. В то же время в России в связи с отсутствием государственной поддержки подобные программы практически неосуществимы, нейро-реабилитационная служба также отсутствует.

Всё это создаёт предпосылки к повышенной потребности населения России в фармацевтических препаратах, способных как оказывать лечебный эффект с целью восстановления нарушенных функций после перенесенных инсультов, так и являться средством специфической профилактики сосудистых заболеваний головного мозга.

На фармацевтическом рынке России сегодня представлено более 20 лекарственных средств, в основном относящихся к классу ноотропных, сосудорасширяющих и дезагрегантных, применяемых у больных с последствиями церебральных инсультов. Однако в настоящее время нет единого универсального лекарственного средства, которое могло бы кардинально изменить течение заболеваемости.

Таким образом, изучение лекарственного обеспечения больных, страдающих цереброваскулярной патологией, будет способствовать рациональному использованию и назначению лекарственных средств, применяемых для вышеуказанной патологии.

#### **Библиографический список**

1. Мосолов, С.Н. *Современные тенденции развития психофармакологии* / С.Н. Мосолов // *Журнал неврологии и психиатрии*. - 1998. - № 5. - С. 12-19.
2. Юшков, В.В. *Рациональное использование лекарств: проблемы и решения* / В.В. Юшков // *Экономический вестник фармации*. - 2001. - № 8. - С. 42-44.

УДК 615.234:614.12

**О.В. Петухова**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### **Анализ ассортимента противоастматических лекарственных средств**

Вопросы лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА) представляют актуальную проблему современного здравоохранения. Поскольку одно из ведущих мест в лечении БА занимает медикаментозная терапия, целью настоящего исследования явился маркетинговый анализ ассортимента противоастматических лекарственных средств (ПАЛС), представленных на фармацевтических рынках Российской Федерации и Алтайского края с учётом следующих характеристик: международное непатентованное наименование, торговое название,

фармакотерапевтическая группа, фирма-производитель, страна-производитель, состав, форма выпуска, лекарственная форма, ценовые характеристики. Методы исследования: контент-анализ, сравнительный анализ, вариационная статистика.

Установлено, что на российском фармацевтическом рынке анализируемая группа ПАЛС представлена 90 торговыми названиями (ТН) лекарственных средств (без учёта производителя), 218 номенклатурными позициями с учётом лекарственных форм и дозировок, которым соответствуют 22 международных непатентованных наименования (МНН). В номенклатуре доминируют монопрепараты – 93,3% (84 препарата). Определено, что на фармацевтическом рынке Алтайского края изучаемая группа ЛС представлена 51 ТН (без учёта производителя) ЛС, 71 номенклатурной позицией ЛС, которым соответствуют 17 МНН. Региональный рынок ПАЛС составляет 56,7% по ТН и 32,6% по номенклатурным позициям зарегистрированных ЛС.

Совокупный ассортимент ПАЛС включает десять фармакотерапевтических групп (ФТГ) (рис. 1). Наибольшие доли в структуре рынка РФ по ФТГ занимают метилксантины (25,2%), ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) (21,1%) и селективные β<sub>2</sub>-адреностимуляторы короткого действия (18,8%). В структуре ассортимента рынка Алтайского края большая часть приходится на ингаляционные глюкокортикостероиды (25,3%) и селективные β<sub>2</sub>-адреностимуляторы короткого действия (22,5%).

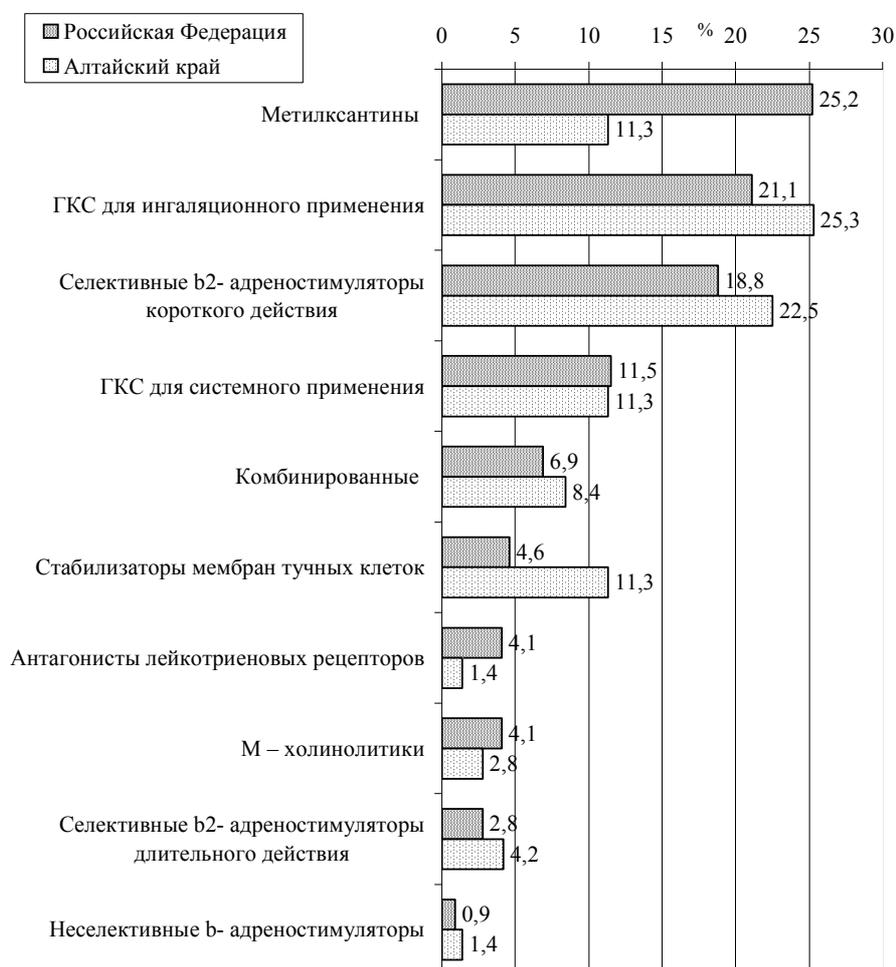


Рисунок 1 – Структура ассортимента противоастматических лекарственных средств по фармакотерапевтическим группам, %

Систематизация ассортимента ПАЛС по географическому и производственному признакам показала, что более половины зарегистрированных в РФ (51,5%) и представленных на региональном рынке (68,1%) ПАЛС зарубежного производства. В РФ зарегистрированы препараты 88 фирм-производителей из 21 страны мира (включая РФ), на рынке Алтайского края представлена продукция 37 заводов и фирм-производителей ЛС из 15

стран мира (включая РФ). В РФ производство ЛС данной группы ведётся на 45 предприятиях. Номенклатура отечественных ПАЛС включает препараты пяти МНН – будесонида, сальбутамола, теофиллина, эуфиллина и преднизолона. Основными зарубежными поставщиками ПАЛС являются ведущие фармацевтические компании Великобритании и Германии. Лидирующие позиции на фармацевтических рынках РФ и Алтайского края занимает продукция фирмы GlaxoSmithKline.

Анализ видов лекарственных форм показал, что препараты группы ПАЛС выпускаются в виде десяти лекарственных форм, на рынке Алтайского края представлены восемь. В структуре ассортимента преобладают лекарственные формы для ингаляций (61% – РФ; 71% – Алтайский край).

Для исследования ценовых характеристик ПАЛС проведена ценовая сегментация розничного регионально-го рынка по пяти ценовым группам. Самую многочисленную группу (36,6%) составляют препараты с ценой свыше 300 руб. за упаковку. Максимальная цена в группе «дорогих» препаратов составляет 1980 руб. за препарат «Серетид мультидиск». По данным настоящего исследования средняя оптовая цена составила 323,7 руб., средняя розничная цена – 344,2 руб., средняя торговая наценка на ПАЛС аптечных организаций Алтайского края – 6,3%.

Расчёт количественных показателей глубины ассортимента показал, что диапазон значений коэффициента глубины 59,3% номенклатурных позиций ПАЛС составляет 0,00-0,36 (например, флутиказон, сальметерол, сальметерола ксинафоат/флутиказона пропионат, будесонид/формотерола фумарат). Данные ЛС представляют на рынке высокоэффективные препараты превентивной направленности («Фликсотид», «Серевент», «Серетид», «Симбикорт»).

Таким образом, сравнительный анализ базовых параметров ассортимента ПАЛС, представленных на фармацевтических рынках РФ и Алтайского края, не выявил существенных различий в отношении числа МНН, торговых названий, номенклатурных позиций и ФТГ по Алтайскому краю. При этом низкая глубина ассортимента ПАЛС, составляющих основу современной терапии БА, может снижать доступность наиболее эффективных и высокотехнологичных препаратов. Серьёзной проблемой остаётся и ценовая доступность ПАЛС как для здравоохранения края, так и для отдельного потребителя.

По результатам проведённого исследования ассортимента ПАЛС разработаны и внедрены методические рекомендации для фармацевтических организаций Алтайского края по формированию рационального ЛС для лечения БА.

#### **Библиографический список**

1. *Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Методические рекомендации / Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В., Олейникова Т.А. – Курск: КГМУ, 2004. – 30 с.*
2. *Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа / Под. ред. Н.А. Геппе. – М., 2004. – 46 с.*

УДК 615.282.03:616.992.28:658.7'8

**А.А. Подлужная**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Определение стоимостной оценки курсового лечения больных дерматологического профиля противогрибковыми лекарственными средствами в республиканском кожно-венерологическом диспансере**

Оказание лечебно-диагностической и профилактической помощи больным дерматовенерологического профиля в полном объёме достигается диспансерным методом обслуживания населения [2].

Общее лечение направлено на устранение непосредственной причины заболевания или патогенетических и предрасполагающих к развитию заболевания факторов. Чаще всего для этой цели используют антибактериальные (антибиотики, сульфаниламиды), антигистаминные (димедрол, супрастин, тавегил, кетотифен и др.), противогрибковые (нистатин, гризеофульвин и др.), седативные (валериана и др.), транквилизаторы (элениум), общеукрепляющие (витамины), иммуномодуляторы, гормоны и другие медикаментозные средства [1].

В настоящее время на вооружении врачей-дерматовенерологов имеется широкий выбор противогрибковых лекарственных средств системного и наружного действия в различных лекарственных формах. Однако проблема терапии больных грибковыми поражениями по-прежнему остаётся актуальной, т.к. нередко наблюдаются рецидивы, трудно поддающиеся лечению кандидозные онихии.

При назначении больному лечения необходимо, прежде всего, учитывать его терапевтическую эффективность, безопасность, способ применения, а также стоимость. Стоимость лекарственной терапии должна играть одну из основополагающих ролей при назначении лекарственных средств.

Изучение листов назначений лекарственных средств больным грибковой этиологии, историй болезни и стандартизированных схем и протоколов лечения на базе кожно-венерологического диспансера Республики Северная Осетия-Алания, позволили определить ассортимент противогрибковых лекарственных средств, часто

назначаемых больным и провести стоимостную оценку лекарственной терапии в зависимости от курса лечения и нозологии. Анализ показал, что в республиканском кожно-венерологическом диспансере лечение стационарных и амбулаторных больных грибковой этиологии проходит по однотипным схемам лечения, а следовательно, и стоимость того или иного заболевания будет одинаковой вне зависимости от условий прохождения лечения.

Для расчёта стоимостной оценки курсового лечения были выделены основные группы грибковых заболеваний, наиболее часто регистрируемых в кожно-венерологическом диспансере:

- Микроспория гладкой кожи и волосистой части головы – курс лечения составляет 30 дней;
- Трихофития гладкой кожи и волосистой части головы – курс лечения составляет 30 дней;
- Микотические поражения (кандидоз, хромомикоз, мадуromикоз, онихомикоз) – курс лечения составляет 20 дней;
- Урогенитальный кандидоз – курс лечения составляет 10 дней.

Выбор, доза и продолжительность лечения противогрибковыми лекарственными средствами зависят от нескольких факторов (рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния пациента и чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro*).

По данным проведенного анализа было установлено, что наиболее высокими оказались расходы на 1-го больного с диагнозом микозы различной локализации (кандидоз, хромомикоз, мадуromикоз, онихомикоз) – средняя стоимость 20-дневного курса лечения составила 8401 руб.

Лечение урогенитального кандидоза курсом в 10 дней обходится больному в 515 руб.

Средняя стоимость месячного курса лечения одного больного микроспорией и трихофитией гладкой кожи и волосистой части головы составляет около 2980 руб.

Однако для сокращения расходов больного микотическими поражениями возможна замена дорогого лекарственного препарата итраконазола на более дешёвый лекарственный препарат флуконазол, который необходимо применять по 1 табл. 1 раз в неделю курсом до 3 недель. Стоимость лекарственной терапии тогда составит 6505 руб. Учитывая то, что лак циклопироксоламин (батрафен) назначается больным онихомикозами, то его исключение из схем назначений, при условии, что больной не страдает данным заболеванием, может также снизить стоимость лекарственной терапии и составить сумму 5095 руб. Таким образом, средняя сумма лечения больного микозами, курсом в 20 дней составит 5095 руб.

Вследствие всего вышеизложенного можно заключить, что полученные результаты лекарственной терапии основных болезней кожи и подкожной клетчатки, встречающихся наиболее часто в кожно-венерологическом диспансере, позволяют определить номенклатурные приоритеты для формирования ассортиментного портфеля лекарственного обеспечения дерматологических больных.

#### Библиографический список

1. Павлова, О.В. Местная терапия микотической инфекции / О.В. Павлова, В.И. Кулагин // *Фарматека*. - 2003. - № 9. - С. 53-55.
2. Саповский, М.М. Актуальные проблемы лекарственного обеспечения в период реформирования экономики в Российской Федерации / М.М. Саповский // *Фармация*. - 1999. - Т. 48, № 4. - С. 17-19.

УДК 614.27:657'658

**Е.А. Попова, Т.И. Кабакова, Е.В. Ким**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Сравнительный анализ финансового состояния аптечного предприятия

Экономическая и юридическая самостоятельность субъектов рыночных отношений заставляет во многом по-новому рассматривать проблемы управления хозяйственно-финансовой деятельностью аптечных предприятий. Поэтому в современных условиях финансовый анализ является одним из важнейших элементов управления. Методы финансового анализа применяют практически все пользователи финансовой отчетности – руководители, собственники, инвесторы, контролирурующие органы [3,5].

Результаты анализа финансово-хозяйственной деятельности являются базой для принятия эффективных управленческих решений, мобилизации внутренних резервов, осуществления финансового контроля и прогнозирования дальнейшей деятельности субъекта рынка. Удобство экспресс-анализа сводной финансовой отчетности состоит в доступности информационной базы анализа, так как две основные отчетные формы предприятия (бухгалтерский баланс и отчет о прибылях и убытках) являются стандартными и обязательными к заполнению всеми юридическими лицами [1].

Настоящее исследование содержит методические подходы к проведению экспресс-анализа хозяйственно-финансовой деятельности аптечного предприятия различными методами:

- методом аналитических коэффициентов, включая методику *Федерального управления по делам о несостоятельности предприятий*;

- статический и динамический анализ структурированного баланса.

Метод аналитических коэффициентов даёт возможность составить объективное заключение о финансовом положении предприятия, поскольку позволяет определить тот круг сведений, который важен для пользователей финансовой отчётности с точки зрения принятия решений, а также предоставляет возможность глубже оценить положение данного предприятия в системе хозяйствования и тенденции его изменения. Большим преимуществом коэффициентов является также и то, что они элиминируют искажающее влияние на отчетный материал инфляции, что особенно актуально при анализе в долгосрочном аспекте. Суть заключается в сопоставлении рассчитанных по данным отчётности коэффициентов с общепринятыми стандартными коэффициентами, среднеотраслевыми нормами или соответствующими коэффициентами, исчисленными по данным деятельности предприятия за предшествующие годы [2,4].

Объектом исследования являлись стандартные формы публичной бухгалтерской отчётности аптечного предприятия г. Пятигорска за 2004 год:

- бухгалтерский баланс (форма № 1);
- отчёт о прибылях и убытках (форма № 2).

Основные показатели имущественного состояния аптечного предприятия, финансовой устойчивости, платежеспособности, деловой активности и рентабельности приведены в табл. 1.

**Таблица 1 – Значения финансовых коэффициентов за отчётный год**

Наименование коэффициента	На начало года	На конец года	Прирост
Коэффициент износа основных средств	0,57	0,72	0,15
Коэффициент собственности	0,53	0,55	0,02
Коэффициент заёмных средств	0,47	0,45	-0,02
Коэффициент соотношения собственных и заёмных средств	0,71	0,15	-0,56
Коэффициент абсолютной ликвидности	0,22	0,21	-0,01
Коэффициент быстрой ликвидности	0,70	0,60	-0,10
Коэффициент оборачиваемости запасов	5,21	5,61	0,40
Продолжительность оборота запасов	69,10	64,17	-4,93
Коэффициент оборачиваемости собственного капитала	5,65	5,92	0,27
Продолжительность оборота в днях	63,70	60,80	-2,90
Коэффициент оборачиваемости кредиторской задолженности	9,45	11,19	1,65
Продолжительность оборота в днях	37,70	32,20	-5,50
Коэффициент оборачиваемости дебиторской задолженности	75,90	91,30	15,40
Продолжительность оборота в днях	4,70	3,90	-0,80
Коэффициент экономической рентабельности	0,08	0,11	0,03
Коэффициент рентабельности капитала	0,15	0,20	0,05
Коэффициент рентабельности основных средств	3,57	6,28	2,71
Коэффициент рентабельности продаж	0,02	0,03	0,01

Коэффициент износа основных средств как на начало, так и на конец года не соответствует нормативу (не более 0,5), аптеке следует уделять внимание обновлению основных средств.

Коэффициенты собственных и заёмных средств как на начало, так и на конец года не соответствуют нормативным значениям (не менее 0,6 и не более 0,4), что свидетельствует о неустойчивом финансовом положении аптеки, к концу года неустойчивость несколько снизилась. Коэффициент соотношения собственных и заёмных средств соответствует нормативу (не более 1).

Коэффициент абсолютной ликвидности соответствует нормативу (не менее 0,2) как на начало, так и на конец отчётного периода, коэффициент быстрой ликвидности ниже норматива (не менее 1,0), к концу года платежеспособность аптеки снизилась.

На коэффициенты деловой активности и рентабельности нормативы не установлены, они анализируются в динамике. Все показатели деловой активности к концу года увеличились. Показатели рентабельности также возросли.

Однако финансовые коэффициенты дают лишь общие ориентиры, служат своего рода сигналами о тех или иных изменениях в финансовом состоянии предприятия. Они дают возможность определить направление дальнейшего, более глубокого анализа.

Одной из категорий рыночного хозяйствования является банкротство или несостоятельность хозяйствующих субъектов. Под банкротством предприятия понимается его неспособность финансировать текущую операционную деятельность и погасить срочные обязательства. Банкротство является следствием разбалансирован-

ности экономического механизма воспроизводства капитала предприятия, результатом его неэффективной ценовой, инвестиционной и финансовой политики. Анализ финансовой устойчивости, с позиции вероятного банкротства, в первую очередь важен предприятиям-партнерам, оказывающим услуги и предоставляющим товарный кредит [5].

Федеральное управление по делам о несостоятельности ввело в практику оценки финансового состояния предприятия три показателя (табл. 2).

Таблица 2 – Оценка общей структуры баланса аптеки

Наименование показателей	Норма коэффициента	Начало года	Конец года	Прирост
Коэффициент текущей ликвидности	не менее 2	2,08	2,21	0,13
Коэффициент обеспеченности собственными средствами	не менее 0,1	0,52	0,55	0,03
Коэффициент утраты платежеспособности	не менее 1,0		2,28	

На основании данных, представленных в табл. 2, можно сделать вывод, что все три коэффициента соответствуют нормативному значению как на начало, так и на конец года, следовательно, с точки зрения возможного банкротства общая структура баланса аптечного предприятия удовлетворительная.

Несовершенство действующей методики оценки финансового состояния предприятий проявляется в том, что три четверти предприятий попадают в категорию неустойчивых, неплатёжеспособных. Вышеприведённые коэффициенты взаимосвязаны, что делает их малоприменимыми для анализа деятельности предприятия. Установленные нормативы противоречивы: коэффициент текущей ликвидности завышен, а коэффициент обеспеченности собственными средствами – занижен.

Следующая методика представляет собой часть общей методологии преобразования бухгалтерской отчётности в экономическую (структурирование бухгалтерского баланса) с последующим финансово-экономическим анализом. Используя этот метод анализа, аналитик может получить информацию, характеризующую финансовое состояние фармацевтического предприятия по показателям (индикаторам) финансово-экономической устойчивости, абсолютной платёжеспособности и безопасности/риска. Первым этапом анализа является структурирование бухгалтерского баланса (табл. 3).

Таблица 3 – Структурированный бухгалтерский баланс аптеки за отчётный год

Элементы экономических активов и капитала	На начало года	На конец года	Прирост
<b>I. Экономические активы</b>			
Мобильные финансовые активы (МФА)	69161	56378	-12783
Немобильные финансовые активы (НМФА)	144959	132337	-12622
ИТОГО финансовые активы (ФА=МФА+НМФА)	214120	188715	-25405
Ликвидные нефинансовые активы (ЛНА)	1787157	1819815	32658
Неликвидные нефинансовые активы (НЛНА)	43289	27857	-15432
ИТОГО нефинансовые активы (НА)	1830446	1847672	17226
Экономические активы – всего (ЭА=ФА+НА)	2044566	2035387	-8179
из них:			
Ликвидные активы (ЛА=ФА+ЛНА)	2001277	2001158	-119
Немобильные текущие и ликвидные (финансовые и нефинансовые) активы (НМТЛА=НМФА+ЛНА)	1932116	1952152	20036
Немобильные активы (НМА=НМФА+НА)	1975405	1980009	4604
<b>II. Капитал</b>			
Заёмный капитал (ЗК)	964219	909202	-55017
из него:			
Заёмный капитал со стороны (СЗК)	—	—	—
Внутренний заёмный капитал (ВЗК)	964219	909202	-55017
Собственный капитал (СК)	1080347	1127185	43838
из него:			
Собственный капитал без прироста переоценки (СКБ)	1080347	1127185	43838
Прирост переоценки основных средств (ПЦ)	—	—	—
Капитал (К=ЗК+СК)	2044566	2035387	-8179

Структурированный бухгалтерский баланс удобен в прочтении, так как экономический учёт делит имущество предприятия на собственное и заёмное: собственный и заёмный капитал получают форму воплощения, а разнообразные активы получают истолкования своего содержания: наиболее мобильная относится к заёмному имуществу, немобильная – к собственному. Причём и экономические активы и капитал характеризуют одну и ту же величину – имущество предприятия, находящееся в данный момент в его распоряжении.

Для проведения статического и динамического анализа деятельности аптеки вычисляются три индикатора: И – индикатор финансово-экономической устойчивости (ФЭУ), И' – индикатор абсолютной платёжеспособности (АП), и И'' – индикатор безопасности/риска (Б/Р). Данные расчёта индикаторов приведены в табл. 4.

Таблица 4 – Индикаторы ФЭУ, АП и Б/Р

Наименование индикатора	На начало года	На конец года	Приростной индикатор
Индикатор ФЭУ (И=СК-НА)	-750099	-720487	29612
Индикатор АП (И'=СК-НМА)	-895058	-852824	42234
Индикатор Б/Р (И''=СК-НЛНА)	1037058	11099328	62270

Из табл. 4 следует, что в начале года индикаторы ФЭУ и АП отрицательны ( $I < 0$ ,  $I' < 0$ ), а индикатор Б/Р положителен ( $I'' > 0$ ). В соответствии с комплексной статической шкалой с приоритетными индикаторами аптечное предприятие находилось и находится в зоне неустойчивости, недостаточности мобильных активов и относительной безопасности.

Изменение финансово-экономического состояния аптеки в целом, оцениваемое по комплексной динамической дифференцированной шкале ФЭС (33 ранга по нисходящей), имеет невысокий, 23-ый ранг. По укрупнённым динамическим шкалам (13 рангов по нисходящей) ФЭУ, АП и Б/Р ранг аптечного предприятия неодинаков: по шкале ФЭУ – это 11 ранг (ослабление неустойчивости), по шкале АП – 11 ранг (уменьшение недостаточности денежных средств), по шкале Б/Р – 1 ранг (усиление безопасности).

В соответствии с 23 рангом можно сделать следующее заключение.

Аптечное предприятие в конце отчётного периода находится в зоне напряжённости, в которой оно находилось и в начале отчётного периода. Динамика выразилась в том, что напряжённость ослабла, что находит подтверждение в положительном значении приростного индикатора ФЭУ ( $\Delta I = 29612$  руб.). Тем не менее, совместная оценка статистики и динамики невысока – ранг 23; учитывается, что в течение всего отчётного периода предприятие находилось в неустойчивом положении. Из 33 рангов по нисходящей, это первый ранг, который характеризуется отсутствием устойчивости с начала и до конца периода. В данном случае важен тот момент, что наметилось движение в сторону устойчивости.

Из положительных признаков на конец отчётного периода предприятие имеет, находясь в зоне напряжённости, безусловную ликвидность, т.е. потенциальную платёжеспособность и относительную безопасность. Всё это, вместе взятое, позволяет говорить о практически допустимой неустойчивости. Самое главное – имеется реальный шанс, при соблюдении ряда условий, улучшить финансово-экономическое положение, т.к. производственный потенциал обеспечен собственным капиталом.

Финансовых активов аптечному предприятию не хватает, чтобы покрыть все обязательства. Поэтому оставшаяся часть обязательств покрывается малоликвидными нефинансовыми активами (запасами). Такое комбинированное покрытие свидетельствует лишь о потенциальной платёжеспособности. Это означает, что аптечное предприятие может удовлетворить требования всех своих кредиторов, если и не по первому требованию, то через приемлемый промежуток времени, и, главное, в полном объёме.

Производственный потенциал, который обеспечивается – по условиям зоны напряжённости – собственным капиталом, включает основные средства. При этом сумма всех ликвидных активов превышает обязательства, таким образом образуется резерв (в размере превышения), который страхует предприятие, наряду с напряжённостью сохраняется относительная безопасность.

Чтобы не войти в зону риска, аптечное предприятие должно отслеживать движение собственного капитала. При прочих равных условиях, его снижение не должно быть глубже чем  $I''_к = 109932$  руб.

Чтобы приобрести хотя бы минимальную устойчивость, т.е. чтобы восстановить равновесие, необходимо и достаточно увеличить собственный капитал, имевшийся на конец отчётного периода, при прочих равных условиях, на  $I_к = 720487$  руб.

Главное положительное качество приведённой выше методики внешнего финансового анализа – это извлечение экономических показателей из данных бухгалтерского учёта, не нарушая целостности бухгалтерского учёта как системы, затем их систематизация и анализ.

Результаты анализа финансово-хозяйственной деятельности являются базой для принятия эффективных управленческих решений, мобилизации внутренних резервов, осуществления финансового контроля и прогнозирования дальнейшей деятельности аптечного предприятия.

**Библиографический список**

1. Абрютин, М.С. Экспресс-анализ бухгалтерской отчетности. Методика: Практические рекомендации / М.С. Абрютин // Консультант бухгалтера. – М.: Дело и Сервис, 2004. – Вып. 3. – 192 с.
2. Битерякова, А.М. Формирование и оценка рентабельности фармацевтических предприятий / А.М. Битерякова // Новая аптека. – 2001. – № 1. – С. 27-33.
3. Максимкина, Е.А. Финансовый менеджмент: технология операционного анализа / Е.А. Максимкина // Новая аптека. – 2001. – № 4. – С. 27-33.
4. Тухбатуллина, Р.Г. Методические подходы к анализу финансового состояния аптечных организаций / Р.Г. Тухбатуллина // Фармация. – 2000. – № 1. – С. 30-34.
5. Шеремет, А.Д. Методика финансового анализа / Шеремет А.Д., Сайфулин Р.С., Негайев Е.В. – М.: ИНФРА-М, 2001. – 208 с.

УДК 615.12:615.15

**А.М. Потапов**

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»», г. Санкт-Петербург

**Проблемы и перспективы производства отечественных фармацевтических субстанций (на примере дочернего предприятия ООО «НТФФ «Полисан» – ООО «Полисинтез»)**

Общество с ограниченной ответственностью «Полисинтез» было образовано в начале 2001 года как дочернее общество ОАО «Белвитамины» (составляет 30% мощностей бывшего витаминного комбината). До акционирования Белгородский витаминный комбинат (ОАО «Белвитамины») был процветающим предприятием, уверенно лидировал на российском рынке синтетических витаминов и являлся крупнейшим экспортером субстанций. Но затем на фармацевтическом гиганте по два раза в год начали меняться собственники, что в результате привело к банкротству предприятия, реструктуризации и продаже активов. В 2002 г. ООО «Полисинтез» было приобретено ООО «НТФФ «Полисан»». Предприятие практически «лежало на боку»: крайне неудовлетворительное финансовое состояние, нестабильность производства и сбыта. Нами была разработана *Программа вывода ООО «Полисинтез» из кризиса*, которая была успешно реализована, и сегодня можно говорить о стабилизации ситуации на предприятии и имеющихся перспективах роста и развития. Из всех имеющихся в наличии производственных мощностей задействовано более 50%, остальные – законсервированы.

Основная деятельность: мало- и среднетоннажное производство субстанций и полупродуктов для фармацевтической промышленности (50% выпуска – полупродукты и субстанции для ООО «НТФФ «Полисан»»), субстанций для пищевой промышленности, препаратов для ветеринарной промышленности и сельского хозяйства.

В настоящее время предприятие имеет Федеральную лицензию на право производства 18 лекарственных средств и 2 инъекционных препаратов, численность работающих превысила 400 человек.

В результате проведения маркетинговых исследований по целесообразности производства выпускаемых видов продукции и организации производства новых видов продукции был сделан вывод о наличии у ООО «Полисинтез» потенциала для осуществления деятельности на рынках фармацевтической продукции, витаминных препаратов для нужд сельского хозяйства и биологически активных добавок к пище для нужд пищевой промышленности.

У предприятия есть возможности, позволяющие расширить деятельность на рынке лекарственных средств, а именно: расширить ассортимент производимых ООО «Полисинтез» фармацевтических субстанций (не только для нужд ООО «НТФФ «Полисан»»); а также развить такое направление деятельности, как осуществление очистки технических субстанций до качества фармацевтических субстанций.

На рынке витаминных препаратов для нужд сельского хозяйства в настоящее время складывается благоприятная для ООО «Полисинтез» рыночная ситуация: ожидается рост производства; отмечается большой дефицит бета-каротина и других витаминов в организме сельскохозяйственных животных и птицы.

Сложившаяся ситуация на рынке пищевых добавок для нужд пищевой промышленности благоприятствует развитию деятельности ООО «Полисинтез» на рынке продукции для пищевой промышленности, исходя из имеющегося ассортимента. В настоящее время у ООО «Полисинтез» имеются постоянные покупатели бета-каротинсодержащей продукции, планируется продолжить работу по продвижению и поиску новых клиентов.

Одно из перспективных направлений продвижения бета-каротина и его форм – продвижение на рынки стран СНГ и Ближнего Зарубежья.

С целью повышения рентабельности производства, а также повышения качества выпускаемой продукции с учетом требований стандартов GMP на предприятии разработана краткосрочная *Программа развития на период до 2007 года*. Приоритетными задачами этой *Программы* являются:

- Увеличение мощности участков по синтезу субстанций, повышение технологического уровня производств и улучшение обеспечения качества выпускаемых субстанций.

- Приведение производства к требованиям GMP и внедрение системы управления качеством.
- Внедрение в производство новых высокоэффективных субстанций для фармацевтики, пищевой промышленности и сельского хозяйства.
- Занятие доминирующего положения на рынке России по  $\beta$ -каротину и продуктах на его основе.

Для успешной реализации Программы предприятие имеет следующие предпосылки:

- монопольное положение предприятия на российском рынке по отдельным видам продукции;
- наличие квалифицированного коллектива специалистов и рабочих;
- отраслевая диверсификация производства (фармацевтика, пищевая промышленность, сельское хозяйство);
- стабильные заказы по субстанциям;
- наличие финансовых ресурсов, предоставляемых на льготных условиях, что позволяет осуществить капиталовложения в модернизацию производства (предоставляемых ООО «НТФФ «Полисан»»).
- высокое качество выпускаемой продукции;
- наличие устойчивых связей с основными поставщиками сырья и конечными потребителями выпускаемой продукции;
- наличие и эффективное использование нематериальных активов (в первую очередь товарного знака, обладающего таким критерием, как узнаваемость);
- наличие технических возможностей (мощностей) по увеличению объёмов производства, переориентации производства в сторону выпуска более рентабельной продукции за счёт модернизации существующего и установки нового технологического оборудования.

Однако есть и проблемы:

- вступление России в ВТО (обострение конкуренции);
- изменения федерального и местного законодательства;
- ужесточение экологических требований к действующим производствам;
- рост цен и зависимость от поставок энергоресурсов;
- изменения ценовой политики поставщиков химического сырья;
- изношенные основные фонды;
- несоответствие производства требованиям GMP;
- высокие инфраструктурные издержки.

Исходя из вышеизложенного, следует сделать вывод о том, что сегодня можно и нужно восстанавливать производство отечественных субстанций с учётом перспектив развития всего фармацевтического рынка. Государство должно проводить политику, направленную на осуществление поддержки предприятий, производящих субстанции. Когда последние будут иметь возможность выпускать качественные эффективные и недорогие субстанции, производители готовых лекарственных средств сами восстановят утраченные связи по кооперации.

УДК 339.138:[615.1:616-057-053

*Е.С. Свиридова, Н.Б. Дремова, В.И. Бабкина*

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Исследование особенностей лекарственного обеспечения лиц, пострадавших от профессиональных заболеваний**

Сложившаяся за последние годы медико-демографическая ситуация в стране способна привести к реальному дефициту трудовых ресурсов, что, в свою очередь, будет препятствовать созданию устойчивой финансово-экономической и ресурсной базы государства, дальнейшему экономическому развитию страны. Вместе с этим чётко просматриваются негативные тенденции и в состоянии здоровья работающего населения. За последнее десятилетие зарегистрировано свыше 120 тыс. больных с впервые установленным диагнозом профзаболевания, при этом 97% пришлось на хронические заболевания, приводящие к ограничению профессиональной пригодности и трудоспособности. Среди хронических профзаболеваний преобладают болезни органов дыхания, вибрационная болезнь, нейросенсорная тугоухость, заболевания опорно-двигательного аппарата [1].

Особая сфера социальной ответственности государства – это медицинская и лекарственная помощь работающему населению. Неконтролируемый рост цен на лекарственные средства снижает возможности медицинских учреждений в их использовании. В связи с этим, актуальность исследований, направленных на разработку эффективных методов расходования денежных средств лечебных учреждений несомненна.

Целью исследования являлось формирование формулярного перечня лекарственных препаратов (ЛП), необходимых для лечения профессиональных заболеваний (ПЗ) на примере больных, страдающих болезнями органов дыхания.

Объекты исследования: 80 историй болезней лиц, страдающих заболеваниями органов дыхания (ЗОД) и прошедших стационарный курс лечения в Центре профпатологии Курской области в 2003 г.

Методы исследования: контент-анализ, группировки, структурный анализ, нормативный, ранжирование, статистический анализ.

На первом этапе разработки формулярного перечня составлен общий список или полный перечень ЛП в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными на кафедре экономики и управления здравоохранением КГМУ профессором Дремовой Н.Б. с соавторами [2]. В результате выкопировки лекарственных назначений из историй болезней лиц, страдающих ЗОД, в общий список включено 92 ЛП. Далее полученный перечень препаратов был систематизирован по рекомендованной ВОЗ АТС-классификации (анатомо-терапевтическая-химическая).

Систематизация ЛП, применяемых при лечении ЗОД, показала, что наибольшую долю в общем ассортименте составляют группы препаратов для лечения бронхиальной астмы – 14,41%. На втором месте в рейтинге АТС-групп находятся препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин – 10,81%. Следующую значительную позицию в перечне заняли препараты для устранения симптомов простуды и кашля – 8,11%. Выявленная структура ЛП показывает, что при лечении ЗОД врачи используют средства, снимающие спазм мускулатуры бронхов, разжижающие мокроту и способствующие её отхождению, снижающие артериальное давление, а также препараты противокашлевого и отхаркивающего действия. К прочим ЛП отнесены средства для лечения заболеваний сердца, диуретики, периферические вазодилататоры, препараты для лечения заболеваний нервной системы, то есть сопутствующих ЗОД патологий.

На следующем этапе был определён краткий перечень ЛП основного спроса, назначаемых более, чем трём больным (согласно установленному минимальному пределу частоты назначений, равному трём). В этот перечень вошло 40 ЛП (43,5% от полного перечня). В результате систематизации ЛП краткого перечня по АТС-классификации установлено, что наибольшую долю в ассортименте занимают препараты для лечения бронхиальной астмы – 25%, психоаналептики – 10% и препараты для устранения симптомов простуды и кашля – 7,5%. Оставшиеся 17 АТС-групп, занимающие в структуре долю от 5 до 2,5%, представлены одним или двумя препаратами.

С целью определения норматива потребления препарата на курс лечения составлены карты потребления на каждый ЛП основного спроса. На основании карты потребления рассчитаны средний расход ЛП на курс лечения одного больного ( $\bar{X}$ ), коэффициент интенсивности потребления ЛП ( $K_{ин}$ ) и показатель вариации ( $\alpha$ ).

Полученные коэффициенты интенсивности потребления ЛП свидетельствуют, что наиболее часто больным с ЗОД назначались такие средства, как «Теопек» (табл. 3 мг) (47% больных), «Эуфиллин» (амп. 10,0 мл) (32%), «Лазолван» (табл. 0,04 мг), «Алоэ экстракт для инъекций» (амп. 1 мл) (28%), «Кетотифен» (табл. 1 мг) (20%).

В результате анализа показателя вариации ЛП краткого перечня отобраны препараты, у которых данный показатель не более нормативного (30%). Полученный список включил 35 (87,5%) ЛП из 40 наименований препаратов краткого перечня основного спроса, у которых средний расход можно принять за ориентировочный норматив потребления при закупке медикаментов. У остальных 5 (12,5%) препаратов показатель вариации больше допустимого значения. Такая ситуация связана с разницей в длительности приёма ЛП, наличием сопутствующих заболеваний, преобладанием в лечении некоторых больных дорогостоящих препаратов.

Полученный ассортимент, состоящий из 35 ЛП, является необходимым минимальным перечнем для лечения лиц, страдающих ЗОД, на основе которого в дальнейшем будет разработан формулярный перечень.

#### Библиографический список

1. Измеров, Н.Ф. Концептуальные подходы к сохранению и укреплению здоровья работающего населения России. / Н.Ф. Измеров // Бюллетень Научного Совета «Медико-экологические проблемы работающих». - 2003. - № 1 (декабрь). - С. 4-10.
2. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Метод. рекомендации / Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В., Олейникова Т.А. – Курск: КГМУ, 2004. – 30 с.

УДК 615.254.7:616.62-003.7-08:313.13

А.Н. Сепп, В.В. Гацан

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Анализ контингента больных уролитиазом и использования лекарственных средств на этапе стационарного лечения

Мочекаменная болезнь (уролитиаз), в Ставропольском крае носит эндемический характер. К врачам-урологам зачастую обращаются пациенты, страдающие мочекаменной болезнью (МКБ) в течение длительного времени, нередко с запущенными случаями и осложнениями. Лечение таких больных проводится в условиях стационара, что, несомненно, влечёт за собой значительные расходы всех видов ресурсов: материальных, трудовых и финансовых [1].

С целью определения социального портрета больного МКБ, госпитализированного в стационар, детально были проанализированы истории болезни пациентов, пролеченных в урологических отделениях краевой и 4-й городской клинических больниц г. Ставрополя. Всего проанализировано 169 историй болезни, что обеспечивает репрезентативность полученных результатов исследования. Установлено, что стационарную помощь получают в основном жители городской местности – 73,44%, а сельской, соответственно, – 26,56%. Приблизительно в равной степени проходят курс лечения в стационарах как мужчины (48,52%), так и женщины (51,48%). Возрастная структура больных уролитиазом колеблется от 15 до 86 лет и представлена на рис. 1.

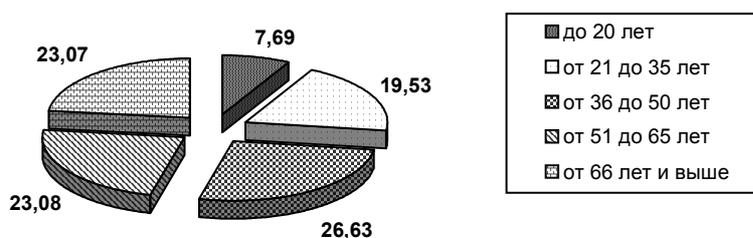


Рисунок 1 – Возрастная структура больных уролитиазом, %

Как свидетельствуют данные рисунка, наибольший удельный вес в стационаре составляют лица в возрасте от 36 до 50 лет – 26,63% – т.е. лица трудоспособного возраста. В равных долях представлен контингент лиц от 51 до 65 лет (23,08%) и от 66 лет и выше (23,07%). Следует отметить, что МКБ диагностируется и у молодых людей в возрасте до 36 лет. Врачи отмечают «помолодение» мочекаменной болезни. Установлено, что 92% больных неоднократно обращались к участковым терапевтам, врачам-специалистам с различными жалобами, не связанными с симптоматикой МКБ. В стационар же больные поступали с типичными жалобами, из которых наибольшее значение имеют приступы почечной колики (100% больных), особенно повторные, а в промежутках между приступами – наличие тупых болей в поясничной области (85,64% пациентов), отхождение камней, гематурия (30,15%), возникающая чаще при физической нагрузке. Таким образом, большинство пациентов начинали лечение в острый период заболевания. С нашей точки зрения, многие пациенты при профилактических осмотрах могли бы направляться на УЗИ почек на предмет выявления камней в почках. В таких случаях МКБ можно было бы обнаружить на самых ранних стадиях и приступить к лечению в поликлинических условиях, что позволило бы сократить затраты на лечение в стационаре. У 76,53% пациентов отмечалось наличие сопутствующих заболеваний, таких как: пиелонефрит, аденома предстательной железы, рак простаты, ишемическая болезнь сердца и другие. Всё вышеперечисленное определяет выбор методик лечения больных уролитиазом в стационаре. В ряде случаев лечение предусматривает не только применение лекарственных средств, но и проведение оперативных вмешательств (20% случаев госпитализации).

В рамках настоящего исследования с целью выявления номенклатуры и частоты назначения лекарственных средств нами также проведён контент-анализ листов назначений в историях болезни пациентов с установленным диагнозом «мочекаменная болезнь». Определено, что для лечения МКБ и сопутствующих заболеваний назначают лекарственные средства одиннадцати групп, согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации: препараты для лечения нефроуролитиаза, противомикробные препараты для системного применения, противовоспалительные ЛС (ингибиторы образования мочевой кислоты), диуретики («петлевые», калийсберегающие, осмотические диуретики), нестероидные противовоспалительные препараты, уроантисептики, спазмолитики, анальгетики (опиоиды и анальгетики-антипиретики), антациды, препараты кальция, а также растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (в том числе ирригационные растворы).

Клинический путь ведения больного МКБ, продолжительность его нахождения в стационаре, продолжительность назначения того или иного ЛС определяется течением болезни. При МКБ без гнойных осложнений больной находится в стационаре от 1 до 16 суток, при МКБ, требующей оперативного вмешательства – от 16 до 26 суток. В 100% случаев назначают спазмолитики (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг/мл баралгина М внутримышечно, но-шпа в таблетках) для снятия приступов почечной колики. Болевые симптомы (90% случаев) снимают раствором кеторола внутримышечно, раствором анальгина 50% и новокаина 0,25% внутривенно. При сильных болях (после оперативного вмешательства) возможно введение 2% раствора омнопона (1,78% случаев). Для предотвращения развития сопутствующих инфекций назначают антибиотики широкого спектра действия (более 80% больных). Стоит обратить внимание на то, что ЛС, тормозящие образо-

вание мочевых конкрементов и облегчающие их выведение с мочой (комбинированные) – цистон (таблетки), канефрон (таблетки) в 40% случаев больные покупают за свой счёт.

Таким образом, в результате проведённых исследований проанализирован контингент больных уролитолизом, находящихся на стационарном этапе лечения, выявлена номенклатура и объёмы потребления ЛС, наиболее часто применяемых в этот период. Наши исследования будут учтены при разработке методических рекомендаций по совершенствованию лекарственного обеспечения больных уролитолизом.

#### **Библиографический список**

1. Владимирский, М.М. Организационно-экономические проблемы медицинской помощи больным мочекаменной болезнью / М.М. Владимирский // Проблемы управления здравоохранением. – 2005. - № 4. – С. 63-66.

УДК 615.12+614.27:616.-053.2

**Т.Д. Синева, Е.А. Марченко**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### **Некоторые аспекты проблемы обеспечения детского населения лекарственными препаратами в Санкт-Петербурге**

В последнее время количество лекарственных препаратов, специально предназначенных для детей, резко возросло как в Государственном реестре, так и в ассортименте аптек. С целью выявления, какие лекарственные препараты и почему приобретаются для детей в аптеках г. Санкт-Петербурга, по анкете, разработанной нами, проведён опрос. В качестве респондентов выступили 110 посетителей и 100 фармацевтических работников аптек. Исследования проведены на базе 12 аптек г. Санкт-Петербурга: 8 из них – государственные унитарные предприятия, расположенные в различных районах города (ранее обладающие «детской специализацией») и 4 – аптеки ГЛС, принадлежащие различным фирмам (ООО «Фиалка», ООО «Даниил», ООО «Аптека матери и ребёнка» и ЗАО «Корпорация Бинко – Для тебя и мамы»).

В результате статистической обработки данных, полученных из анкет покупателей лекарственных препаратов для детей, установлено, что мотивами приобретения лекарств являются:

- назначение врача – 50%,
- рекомендации специалистов (врача или фармацевтического работника) – 24%,
- советы знакомых или родственников – 15%,
- влияние рекламы (телевидение, радио и печатные издания) – 10%,
- личная инициатива покупателя – 1%.

Цель приобретения лекарств:

- для лечения – 35%,
- для лечения и профилактики – 45%,
- для лечения, профилактики и пополнения домашней аптечки – 20%.

Выбор препарата, приобретаемого для ребёнка, обусловлен:

- ценой – 21%,
- составом – 21%,
- способом приёма, удобным для ребёнка – 17%,
- ценой, составом, вкусом и способом приёма препарата – 12%.

Источники информации для покупателя о составе препарата:

- разъяснение врача – 48%,
- консультация фармацевтического работника – 27%,
- советы знакомых или родственников – 15%,
- реклама – 10%.

69% респондентов отметили, что для них имеет значение: импортного или отечественного производства покупаемый препарат, и 58% из них отдали предпочтение импортному препарату. Свой выбор они объяснили: лучшим качеством (76%), большей стоимостью («дороже – значит лучше») (18%) и известностью препарата по рекламе (6%). Покупатели отечественных препаратов прокомментировали свой выбор: гарантированное качество (51%), дешевле (25%), необходимость поддержки отечественного производителя (18%) и известность по рекламе (6%).

При выяснении вопроса о заболеваниях, при которых приобретаются препараты для детей, установлено, что наиболее часто это связано с лечением простудных заболеваний (74%). Остальные заболевания составляют в сумме 26%:

- аллергии – 7%,

- заболевания желудочно-кишечного тракта – 6%,
- гельминтозы – 5%,
- заболевания органов зрения и слуха – 3%.

5% респондентов отметили у своего ребёнка две и более патологии.

Вопрос о возможностях возникновения побочных эффектов является важным при приёме лекарственного препарата для детей. Однако только 89% покупателей об этом задумывались, а 64% уже имели на практике различные проявления у детей:

- в виде кожных аллергических реакций – 54%,
- как расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта – 31%,
- в виде головной боли – 15%.

76% респондентов при покупке лекарственного препарата для детей пользуются услугами рецептурно-производственного отдела. Из них: по рецепту врача – 63%, по рекомендации работника аптеки – 14%. Указали, что приобретают препараты, изготовленные в аптеке, потому что они дешевле, чем аналогичные по действию, но заводского производства – 16%, а только, когда нет лекарства заводского изготовления – 7%.

В результате статистической обработки результатов анкетирования фармацевтических работников установлено, что 78% посетителей часто обращаются к ним с просьбой о рекомендации при покупке лекарственного препарата для детей. Наиболее часто это связано с приобретением для ребёнка лекарства при следующих заболеваниях:

- простуде – 88%,
- гельминтозах – 48%,
- аллергических заболеваниях – 38%,
- кожных заболеваниях – 32%.

Полученные данные в целом соответствуют структуре заболеваний, отмеченной покупателями лекарственных препаратов для детей. Понятно, что анкетные данные фармацевтических работников, в сумме могут составить более 100%. Это объясняется тем, что они довольно часто отмечали в своих анкетах сразу несколько вариантов ответов.

Фармацевтические работники при выборе лекарственного препарата, предназначенного для ребёнка, ориентируются на следующие факторы:

- возраст – 96%;
- состав лекарственного препарата – 70%;
- информация из медицинской литературы – 30%;
- информация медицинских представителей фирм – 46%;
- удобство применения (вид лекарственной формы, способ введения, количество приёмов в день и другие) – 44%;
- цена – 36%;
- известность препарата, обеспеченная рекламой – 16%;
- личный опыт фармацевтического работника – 40%.

68% фармацевтических работников отдадут предпочтение лекарственным препаратам для детей импортного производства, что даже несколько выше, чем среди покупателей (58%). Они объясняют это их качеством (91%) и известностью, обеспеченной рекламой (35%). Респонденты, отдающие предпочтение отечественным препаратам для детей (32%), отмечают их гораздо более низкую цену, надёжность контроля и необходимость поддержки отечественного производителя. Интересно, что покупатели в своих анкетах не отметили внешний вид упаковки как фактор влияния на выбор препарата для ребёнка, тогда как фармацевтические работники (23%) считают, что красивое оформление обеспечивает импортным препаратам определённое преимущество.

Естественно, что фармацевтических работников, как специалистов, должны волновать вопросы о побочных эффектах педиатрических препаратов. Однако на вопрос: «Обращаете ли Вы внимание покупателей на возможность возникновения аллергических реакций и других побочных эффектов?», только 58% ответили: «Да, всегда», 40% – «Да, когда этим интересуется покупатель» и 2% – «Нет».

Мнения фармацевтических работников о достаточности в ассортименте аптеки препаратов для детей разделились (примерно по 50%). 48% из тех, кто отметил, что детских препаратов недостаточно, считают, что такие препараты не назначают врачи-педиатры (не знают об их наличии), 35% объясняют отсутствием потребительского спроса и 17% – отсутствием предложений со стороны поставщиков.

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что детские лекарственные препараты в г. Санкт-Петербурге достаточно востребованы, они приобретаются как с целью лечения, так и профилактики заболеваний детского населения, в основном, по назначению специалиста (врача или фармацевтического работника).

УДК 001.814.2:002:004.087:615

А.В. Смирнов

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Использование электронных источников информации в условиях современного фармацевтического рынка

Количество доступной медицинской и фармацевтической информации в современном мире просто огромно, по некоторым данным в мире издаётся более 20 000 наименований журналов по медицинской тематике, и в них ежегодно публикуется около 2-х миллионов статей [1]. Естественно, что у специалиста (врача, фармацевтического работника) зачастую просто не хватает времени для того, чтобы успеть ознакомиться даже с основными направлениями научных исследований в медицине, фармации и смежных областях. В то же время, современный участник фармацевтического рынка чтобы выжить в жёсткой конкурентной борьбе, обязан иметь достаточное представление о современных методиках лечения, новых лекарственных средствах (ЛС), новациях в области законодательства и других жизненно-необходимых ему сферах. Рассмотрим современные источники фармацевтической информации с позиций их доступности и удобства использования.

Все источники фармацевтической информации можно условно разделить на два вида: **традиционные (бумажные) источники** и **источники на электронных носителях (электронные источники информации)**. Условность такого деления обусловлена тем обстоятельством, что на сегодняшний день первичными являются именно традиционные источники, а электронные в большинстве случаев носят вторичный характер. В то же время распоряжением Правительства РФ от 27 сентября 2004 г. № 1244-р одобрена «Концепция использования информационных технологий в деятельности федеральных органов государственной власти до 2010 года», где в частности отмечается, что в России успешно реализуются проекты внедрения автоматизированных информационных систем в сфере электронного документооборота, управления материально-техническими, финансовыми и кадровыми ресурсами. Вступивший в силу отечественный Закон об «Электронной цифровой подписи», расширение использования современных информационных технологий в сфере науки и бизнеса, неизбежно ускорят появление первичных электронных документов, даже не имеющих «бумажных» аналогов.

К традиционным источникам фармацевтической информации обычно применяется следующая классификация [1,2]. 1) **Официальная информация**: Государственная фармакопея РФ, инструкции по применению ЛС, предназначенные для профессионалов и для пациентов, утверждённые Минздравсоцразвития России и др. 2) **Первоисточники (первичная литература)** – представляют собой описание оригинальных результатов исследований (монографии, статьи из периодических научных изданий, отчёты по НИР и ОКР, диссертации, тезисы научных конференций и съездов, депонированные рукописи). 3) **Вторичная литература** – это источники, основанные на аналитико-синтетической переработке информации, полученной из первоисточников. Примером вторичной литературы могут служить обзорные статьи, рефераты, авторефераты диссертаций. 4) **Третичная литература** – литература, содержащая авторский анализ и интерпретацию первичных и вторичных источников информации. К ней относятся, например, справочники и учебники. 5) В качестве **других источников фармацевтической информации** могут быть использованы: статистические материалы Минздравсоцразвития России, органов здравоохранения субъектов РФ; статистические и оперативные показатели лечебно-профилактических и аптечных учреждений; материалы интервьюирования и анкетирования экспертов (врачей и фармацевтов) по различным вопросам лекарственного обеспечения; данные социологических опросов населения; собственные исследования специалистов данной фирмы или научного учреждения.

Методики эффективной работы с традиционными источниками фармацевтической информации общеизвестны [2,3] и по этой причине не нашли отражения в данной публикации.

В свою очередь, источники фармацевтической информации на электронных носителях можно подразделить на: 1) локальные документы различных форматов (txt, doc, rtf, xls, pdf и др.), в том числе локальные базы данных (БД), размещённые на персональном компьютере пользователя; 2) документы из локальных сетей предприятия; 3) документы глобальных сетей (Internet); 4) документы из смешанных источников. К последнему типу можно, по нашему мнению, отнести, например, локальные БД, обновляемые через Internet.

Источники на электронных носителях приобретают всё большее значение в последние годы, становясь всё более доступными для провизора и научного работника. Перечислим основные достоинства электронных источников фармацевтической информации по сравнению с традиционными. 1) Быстрый поиск необходимой информации без необходимости просмотра большого количества ненужных данных. 2) Возможность оперативно внесения изменений в информационную БД. Если, к примеру, традиционный бумажный справочник «Видаль» или «РЛС» обновляются ежегодно или ещё реже, компьютерные БД, особенно те, которые поддерживаются через Internet, могут обновляться ежемесячно, еженедельно или даже ежедневно. 3) Использование современных мультимедийных возможностей компьютерной техники. Например, при указании конкретного ЛС в компьютерной БД возможен показ фотографии упаковки, химической формулы препарата, схем фармакологического действия и т.п. Демонстрация может сопровождаться графическими спецэффектами и музыкальным

сопровождением. 4) Получение дополнительной информации справочного характера. Например, используя систему гиперссылок в локальной БД или Internet можно провести поиск по синонимам и аналогам данного ЛС, получить сведения о фармакотерапевтической группе, местах расположения аптек, реализующих это ЛС, о ценах, терминологии и т.д. 5) Информация, попадающая в компьютерные БД, зачастую суммируется из множества источников, что снижает необходимость дополнительного поиска. 6) Полученную в результате поиска информацию, как правило, можно скопировать в другой документ, с последующей переработкой и редактированием, распечатать на принтере, передать по каналам связи, что исключает необходимость ручного переписывания найденных сведений. Таким образом, экономятся огромные временные и трудовые ресурсы, связанные с аналитико-синтетической переработкой информации.

Разумеется, как и у всякого подхода, при использовании электронных источников фармацевтической информации можно отметить ряд недостатков. 1) Для работы с компьютеризированными документами необходимо наличие определённого набора компьютерной техники, что требует значительных первоначальных вложений, а также периодического расхода средств на поддержание этой техники на современном уровне. 2) Пользователь, то есть человек, работающий за персональным компьютером (ПК), должен обладать хотя бы минимумом знаний и практических навыков работы с компьютерной техникой. Это обстоятельство обуславливает как материальные, так и моральные издержки, связанные с переходом на новые информационные технологии [4]. 3) Препятствием для извлечения максимума полезной фармацевтической информации зачастую становится языковой барьер. Дело в том, что большинство информационно-справочных систем по ЛС в мире ориентировано на английский язык. Постепенно это обстоятельство становится менее значимым как вследствие появления большого числа отечественных электронных источников информации, так и усиленного освоения иностранных языков новым поколением фармацевтических работников. 4) Доступ ко многим БД и другим электронным источникам платный. Зачастую недёшево обходится приобретение как информационно-справочных систем по ЛС («РЛС», «Электронного справочника Машковского», «Синбио», «Электронной версии Справочника Видаль», «ISIS» и их многочисленных зарубежных аналогов), так и постоянно пополняемые справочно-правовые системы «КонсультантПлюс» и «Гарант», требующие не только затрат на их приобретение, но и ежемесячных отчислений на их поддержку. Доступ к информации посредством Internet также платный. В то же время необходимо отметить, что значительное удорожание печатной продукции, в том числе периодических изданий, значительно снижает возможности ознакомления с ними многих работников практической фармации и делает электронные источники информации более привлекательными. 5) Ещё раз подчеркнём, что информация, полученная из непроверенных источников, в том числе, в сети Internet, зачастую может оказаться искажённой, недостоверной и неполной, что связано с особенностями подготовки такой информации (отсутствием объективного контроля, использованием «бумажных» первоисточников, не заслуживающих доверия, обилием непроверенных рекламных заявлений и допустимостью прямых искажений) [4]. По этой причине доверять следует только фармацевтической информации, размещённой на официальных сайтах организаций, безусловно заслуживающих доверия, а во всех остальных случаях подтверждать полученные данные сведениями из традиционных источников.

#### **Библиографический список**

1. Чубарев, В.Н. *Фармацевтическая информация* / В.Н. Чубарев. – М., 2000. – 442 с.
2. *Основы фармацевтической информации* / Парновский Б.Л., Прокопшин В.И., Гордиенко Л.А., Брумел М.Д. – Кийшинев: Штиинца, 1986. – 164 с.
3. *Давыдова, О.Н. Руководство к практическим занятиям по фармацевтической информации* / О.Н. Давыдова, В.Л. Дорофеев. – М., 2000. – 80 с.
4. *Смирнов, А.В. Проблемы компьютеризации аптечных учреждений розничного звена* / А.В. Смирнов // *Фармация XXI века: Материалы IV Межрегион. научно-практ. конф. – 2-3 июня 2004 г. – Новосибирск, 2004. – С. 129-132.*

УДК 615.45:025.4.036:004.738.5

**А.В. Смирнов**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Проблемы поиска фармацевтической информации в сети Internet**

Значительной проблемой в настоящее время становится эффективный поиск необходимой специалисту фармацевтической информации. В зависимости от имеющихся временных и финансовых ресурсов, технических возможностей, а также имеющихся информационных потребностей возможно использование одного или нескольких путей (подходов) для поиска фармацевтической информации. Иногда пользователю достаточно лишь бегло просмотреть литературу, чтобы быть в курсе последних новаций своей и родственных специальностей, в других случаях требуется глубокое изучение сведений по конкретному вопросу.

Вначале определимся с некоторыми терминами, часто используемыми при информационном поиске:

1) **Информационный массив** – это вся доступная совокупность фармацевтической информации; 2) **Поисковое**

**предписание (поисковый (или информационный запрос)** – это ряд требований, сформулированных пользователем для поиска необходимой информации; 3) **Релевантные документы** – документы информационного массива, соответствующие поисковому предписанию, то есть документы, обеспечивающие удовлетворение поисковых потребностей пользователя. Как правило, под релевантными подразумеваются уже найденные документы.

Поиск информации должен удовлетворять определённым требованиям, попробуем их сформулировать: 1) Получение всех релевантных документов; 2) Исключение (или хотя бы ограничение) числа документов, не соответствующих поисковому предписанию; 3) Разумные затраты времени на поиск информации; 4) Сравнительно небольшая стоимость информационного запроса.

Рассмотрим основные практические подходы, используемые в поиске фармацевтической информации. 1) Самостоятельно изучаются монографии и журналы, публикующие материалы оригинальных исследований. Однако это малорезультативная тактика: статистика показывает, чтобы найти 80% наиболее надёжных статей по конкретному вопросу, придется просмотреть, по крайней мере, 11 журналов нужного профиля [1]. Далеко не у всякого специалиста хватит времени и финансовых возможностей, чтобы регулярно изучать такое количество специальной литературы. 2) Другой подход заключается в том, чтобы скрининг необходимых публикаций проводился специалистами-экспертами в данной области, а пользователь знакомится с результатами такого отбора. Результаты такого скрининга публикуются в специальных реферативных журналах, а также обычно распространяются по почте в виде компьютерных баз данных (БД) на лазерных носителях. Недостатком такого подхода является излишняя краткость и отрывочность полученных данных и не всегда достаточно широкий охват интересующих пользователя проблем. 3) Наиболее перспективным подходом, по нашему мнению, является использование современных информационных технологий при поиске фармацевтической информации. При этом поиск информации в локальной БД на одном персональном компьютере (ПК) и в сети Internet может несколько отличаться.

Если известно, что необходимый документ находится в одном из файлов на жёстком диске ПК или на одном из имеющихся у пользователя лазерных носителей информации, для его поиска можно воспользоваться:

- 1) стандартной процедурой поиска, встроенного в операционную систему *Windows*;
- 2) сервисом поиска, предоставляемым используемой файловой оболочкой (*Total Commander* (<http://www.ghisler.com>), *FAR* (<http://www.lemnews.com>) и др.);
- 3) специализированными бесплатными или условно-бесплатными поисковыми программами, например: *Archivarius 3000* (<http://www.wizetech.com>), *SearchInform* (<http://www.searchinform.com>), *Ищуйка* (<http://www.isleuthhound.com>) и др.

Во всех трёх случаях поиск можно проводить как по любой части названия документа, так и по содержанию этого документа, то есть для поиска можно использовать любое слово, встречающееся в тексте документа. Также требуется локализовать место поиска, задав необходимый диск (диски) и папку (папки). В большинстве случаев при поиске допускается использование специальных символов: «\*» – означает найти любое количество любых знаков в названии файла и «?» – означает один любой знак в названии файла, например:

лекарств\*.doc – означает – найти все файлы формата DOC, начинающиеся с «лекарств...» (лекарство.doc; лекарственное средство.doc; лекарственные растения.doc и т.п.);

бензо???.\* – означает – найти все файлы любого формата, начинающиеся с «бензо...» и заканчивающиеся тремя символами (бензонал.doc; бензотэф.xls и т.п.).

Если поиск фармацевтической или правовой информации проводится в локальной базе данных (например, в «Справочнике лекарственных средств» (<http://www.keepsoft.ru>) или «КонсультантПлюс»), правила поиска определяются интерфейсом конкретной программы, то есть зависят от её особенностей. Как правило, специфика поиска подробно описана в справочной системе программы. Поиск в этом случае чаще всего ведётся по ключевым словам, встречающимся в тексте искомого документа.

В сети Internet, в частности в World Wide Web (WWW) содержится огромное количество информации, исчисляемое миллиардами страниц. С одной стороны это означает, что практически любая теоретическая доступная информация где-то есть, но с другой стороны, найти нужную информацию бывает очень и очень непросто. Internet воспринимается многими пользователями как универсальный справочник и естественно, что требования к поисковикам (т.е. программам и сайтам, с помощью которых проводится поиск) и релевантности выдаваемых ими результатов всё время возрастают. Существует два принципиально разных подхода к целенаправленному сбору информации о содержании страниц в Интернете: каталогизация и индексация [2]. **Каталог** – это список сайтов, разделённый по категориям, составленный не специальной программой-роботом, а живыми людьми. Внешне каталоги в Internet напоминают систематические или алфавитно-предметные каталоги. К сожалению, использование готовых каталогов для поиска фармацевтической информации как правило не подходит из-за специфичности запросов. К одним из наиболее популярных русскоязычных каталогов относятся Апорт (<http://www.aport.ru>) и List.ru (<http://list.mail.ru/index.html>).

**Индексацию** же страниц Internet проводит программа-робот, которая обходит существующие ссылки на документы и создаёт так называемый индекс. Информация о содержимом документа записывается в БД поисковой машины. Уже на этом этапе могут происходить некоторые дополнительные преобразования данных, например приведение слов к единой форме – нормализация. Это даёт возможность в дальнейшем осуществлять поиск не только по точному написанию слова, но и по различным его формам. К самым популярным у нас поисковым машинам относятся: *Yandex* (<http://yandex.ru>), *Rambler* (<http://rambler.ru>) и *Google* (<http://www.google.ru>). В то же время, нельзя не отметить, что почти все названные поисковые машины оснащены небольшими каталогами, а каталог *Anopt* снабжён системой поиска.

**Метапоисковые системы** избавляют от необходимости просматривать результаты работы разных поисковых машин и позволят использовать всю мощь наиболее крупных поисковиков [3]. Суть работы таких систем состоит в последовательном просмотре нескольких поисковых машин, отборе ссылок и формировании единого списка результатов. Средства метапоиска можно разделить на две группы – программы и онлайн-сервисы. Среди программных средств можно выделить *Copernic Agent Basic* ([www.copernic.com](http://www.copernic.com)) и *iFinder Lite* ([www.realsoft.com](http://www.realsoft.com)). К русскоязычным онлайн-сервисам относится проект *RaYa* ([www.raya.ru](http://www.raya.ru)), созданный для упрощения доступа к часто используемым поисковым системам Рунета: *Rambler*, *Yandex*, *Google*, *Aport*, *Altavista* и *Yahoo!*. Основная особенность системы *Nigma* ([www.nigma.ru](http://www.nigma.ru)) – полноценное использование всей мощности русскоязычных поисковых систем: *Google*, *Yahoo!*, *MSN*, *Yandex*, *Rambler*.

Когда пользователь отправляет свой запрос поисковой системе, на основе построенного индекса из базы выбираются документы, содержащие запрошенные слова, и выдаются в качестве результата поиска в определённом порядке (чаще всего по релевантности или дате). В результате могут быть найдены сотни, а то и тысячи документов, среди которых порой просто невозможно отыскать релевантный документ, отсюда следует, что от правильности задания поискового предписания с использованием специфических для данной поисковой машины особенностей построения запроса зависит успех поиска. Прежде всего надо обратить внимание на то, что в большинстве случаев при поиске надо использовать существительные в именительном падеже и единственном числе. Кроме того, заглавные буквы используются только если ведётся поиск информации о конкретном человеке или фирме. Вводить запрос следует без орфографических ошибок и не делать более одного пробела между словами в словосочетаниях. Если вы хотите получить ответ на русском языке, но ищите название иностранной фирмы или название латинское название лекарственного средства, например: фирма *Santen*, препарат *Ofan*, вводите на первом месте русское слово. Затем необходимо учесть требования, предъявляемые к синтаксису запроса используемой поисковой машиной.

Пожалуй, самой популярной русскоязычной поисковой машиной можно назвать *Yandex*, в БД которого содержится более 300 млн. документов. Одной из характерных особенностей этого поисковика является «нечёткий поиск», т.е. если не существует документа, где встречаются все слова запроса, *Yandex* находит документы, содержащие большинство ключевых слов. Поэтому рассмотрим пример поиска фармацевтической информации на примере этой поисковой машины.

Предположим, что нам требуется найти информацию о глазных каплях «*Тауфон*». В поле запроса вводим слова «глазные капли тауфон», без кавычек. Результат поиска: страниц – 681, сайтов – не менее 73. Результаты поиска *Yandex* рассортировал по релевантности, на первом месте разместив ссылку на «*Регистр лекарственных средств России*».

Если на первых нескольких страницах мы не находим релевантный документ, то стоит попробовать «**расширенный поиск**», для чего следует выбрать мышкой соответствующую опцию. В *Yandex* можно оговорить такие условия поиска, как: 1) расположение искомых слов относительно друг друга (поряд, в одном предложении, не очень далеко, на одной странице); 2) расположение на странице (где угодно, в заголовке, в тексте ссылки на сайт); 3) употребление в тексте (в любой форме, точно так, как в запросе); 4) можно выбрать язык искомого текста; 5) можно определить временной диапазон создания искомых документов (любой, последние две недели, последний месяц, последние три месяца, последний год, либо произвольный); 6) при необходимости можно определить формат (тип) искомого документа, например, документ *Microsoft Word*; 7) Можно исключить из поиска документы с каким-либо понятием и т.д. Сформированный с учётом выбранных критериев запрос отражается в нижней части окна, более подробную информацию о структуре расширенного поиска можно получить в справочной системе *Yandex*.

В результате ужесточения критериев поиска нам удалось сократить результат поиска до 41 сайта, среди которых гораздо проще обнаружить необходимую информацию. Однако не стоит впадать и в другую крайность – задавать слишком много критериев – в этом случае велик шанс того, что даже нужные ссылки будут отброшены поисковой машиной, как несоответствующие установленным слишком жёстким критериям. Оптимальным результатом поиска обычно считается 20-100 ссылок, выдаваемых в ответ на один запрос. Иногда для успешного поиска достаточно просто изменить порядок сортировки с «по релевантности» на «по дате». На многих сайтах существует собственная процедура поиска. На открытой странице при необходимости можно осуществить поиск необходимой информации средствами используемого браузера (*Internet Explorer*,

Mozilla, Mozilla Firefox, Opera и т.д.), для этого обычно используется комбинация клавиш Ctrl+F или соответствующая кнопка на панели инструментов.

Необходимо также помнить, что однажды найденный сайт с важной информацией может в другой раз не открыться по самым разным причинам, поэтому при обнаружении критически важной информации лучше всего сохранить содержимое релевантных страниц на жёсткий диск ПК.

Таким образом, используя ряд современных подходов, можно успешно проводить поиск необходимой фармацевтической информации, обеспечивая тем самым разнообразные информационные потребности научной и практической фармации.

#### Библиографический список

1. Чубарев, В.Н. Фармацевтическая информация / В.Н. Чубарев. – М., 2000. – 442 с.
2. Солошенко, Д. Искать по-русски / Д. Солошенко // *Сипр.* - 2004. - № 7. - С. 84-88.
3. Баловсяк, Н. В погоне за релевантностью / Н. Баловсяк // *Сипр.* – 2005. - № 10. – С. 84-88.

УДК 614.27:658.6'78

А.В. Смирнов, Ю.В. Бондаренко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Риски возникновения конфликтов между поставщиками и покупателями фармацевтических товаров

Одним из компонентов профессиональной фармацевтической деятельности является постоянное межличностное общение. В процессе общения между его участниками возможно появление противоречий, что, в свою очередь, может привести к возникновению конфликта. В сфере фармации одной из актуальных областей возникновения конфликтов являются взаимоотношения между оптовым и розничным звеном фармацевтического рынка.

**Целью данного исследования** явился анализ рисков возникновения конфликта между фирмами-поставщиками лекарственных средств и аптечными учреждениями. В качестве **объекта исследования** использованы 18 частных аптек г. Ставрополя, со штатом от 5 до 12 человек, из которых 70% имеют высшее образование, 30% – среднее специальное образование. Основным **методом** проведения исследования служило заочное анкетирование. Данные для анализа были предоставлены ЧП «*АВ-Консалтинг*», г. Ставрополь.

Взаимоотношения выбранных субъектов фармацевтического рынка полностью соответствуют понятию «конфликта». **Конфликт** – это форма отношений между потенциальными или актуальными субъектами социального действия, мотивация которых обусловлена противостоящими ценностями и нормами, интересами и потребностями. Существенная сторона конфликта состоит в том, что эти субъекты действуют в рамках некоторой более широкой системы связей, которая модифицируется под воздействие конфликта [1].

При возникновении конфликта обычно выделяют три основных составляющих формирования поведения [2]:

1. Люди, вступающие в конфликт, имеют цель как явную, так и скрытую.
2. Субъекты конфликта наделены определённой социальной ролью.
3. Действия субъектов конфликта смысло- и ценностно-ориентированы.

Конфликты, в основном, возникают по нескольким причинам:

- Рассогласованность ожиданий и позиций, то есть несоответствие оказываемых услуг подразумеваемым или документально-заверенным требованиям (например, несоответствия фактического и практического перечня товаров).
- Рассогласованность знаний, умений, способностей, личностных качеств. Существуют психологические барьеры из-за возможных индивидуальных различий, которые могут привести к вражде. Такие индивидуальные личностные различия в свойствах темперамента, как импульсивность, вспыльчивость, и такие черты характера, как стремление доминировать, бесцеремонность в обращении, порождают напряженность в отношениях.
- Рассогласованность в понимании информации. Не все люди от природы наделены одинаковой способностью к пониманию того, что происходит с ними и вокруг них. То, что очевидно для одного человека, может стать неразрешимой проблемой для другого.
- Рассогласование целей, средств, методов деятельности. Потенциально взрывоопасной является ситуация, в которой двое или несколько человек имеют противоречия, несовместимые друг с другом мотивы поведения. Конфликты возникают, если отсутствие согласия нарушает нормальное взаимодействие людей, препятствуя тем самым достижению поставленных целей.

Если рассматривать конфликт в динамике, можно выделить несколько стадий:

1) **Предконфликтная стадия**, характеризуется эмоциональным напряжением, раздражением, злостью; в этот период конфликтующие стороны оценивают свои ресурсы, прежде чем решиться на агрессивные действия или отступить.

2) **Непосредственно конфликт**, характеризуется, прежде всего, наличием инцидента, то есть социальных действий, направленных на изменение поведения противника; это активная деятельная часть конфликта.

3) **Разрешение конфликта**. Внешним признаком разрешения может служить завершение инцидента, именно завершение, а не временное прекращение, так как в этом случае человек продолжает переживать фрустрирующее состояние, и тогда угаснувший было конфликт может вспыхнуть вновь [1,2].

Как показывает изучение причин и стадий возникновения конфликта, последний проще всего погасить ещё до его возникновения, на предконфликтной стадии, снизив соответствующие риски путём устранения ряда причин его возникновения.

Выбор фирмы-поставщика является одним из ключевых моментов в работе аптеки любой формы собственности, т.к. это влияет на обеспечение должным ассортиментом по приемлемым для обеих сторон ценам. Выбор оптимального поставщика оказывает значительное влияние на товарооборот аптечного предприятия.

Изучение данных анкетного опроса выбранных объектов исследования показало, что руководители аптек выдвигают ряд основных критериев, характеризующих выбор поставщика, среди которых на первом месте находится оптово-покупная цена (74,1% респондентов), затем следует широта предлагаемого поставщиком ассортимента товаров (60,2%), постоянство ассортимента (47,7%), наличие отсрочки платежа (товарный кредит) (44,5%), скорость поставки с момента размещения поставки (41,7%). На последнем месте приведённого рейтинга находится длительность отношений с поставщиком, т.е. регулярность заказов у постоянных поставщиков – 25,8%.

Среди дополнительных критериев, влияющих на предпочтение того или иного поставщика, называются: обязательное наличие сертификатов качества и отсутствие претензий к качеству товара, безупречное оформление документов и умение находить компромисс в случае возникновения конфликтной ситуации.

Несоблюдение данных требований по оценке принявших участие в анкетном опросе руководителей аптек может привести к таким неприятным последствиям, как: снижение потенциального товарооборота, ухудшение имиджа аптеки; нестабильность ассортимента, что в свою очередь, может лишить аптеку многих постоянных покупателей, штрафные санкции для аптеки со стороны контролирующих органов в случаях несоблюдения качества товаров аптечного ассортимента и нарушений в ведении документации.

Далее были изучены разновидности рисков, оказывающих влияние на потенциальные конфликтные ситуации между оптовыми поставщиками и покупателями фармацевтических товаров и дана их количественная оценка.

Обработка результатов социологического исследования показала, что существует четыре основных вида риска, связанных с поставкой товара в аптеку (рис. 1).

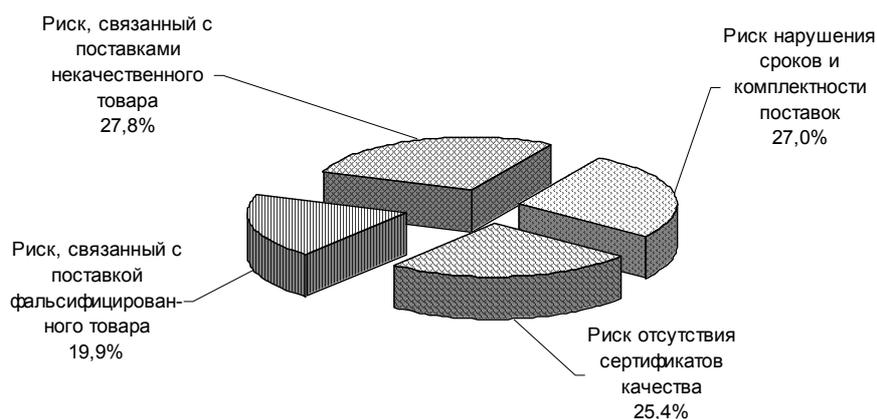


Рисунок 1 – Виды риска, связанные с поставкой товара в аптеку по частоте возникновения

Как следует из данных рисунка, риск, связанный с поставками некачественного товара, наиболее велик (27,8%) по частоте возникновения, о таком риске упоминают 4% респондентов. Далее следуют риск нарушения сроков и комплектности поставок (27%) и риск отсутствия сертификатов качества (25,4%), случаи возникновения таких рисков отметили 2,4 и 5,3% опрошенных соответственно. Риск, связанный с поставкой фальсифицированного товара, находится на четвёртом месте, но встречается в 19,9% случаев, о чём заявили 4% анкетированных.

В то же время практически все респонденты отметили, что соблюдение вышеперечисленных критериев выбора поставщика сводит факты реального проявления этих неприятных последствий конфликтов к 1-2 случаям в год, что может считаться приемлемой величиной.

Таким образом, несоблюдение критериев выбора поставщика может приводить к увеличению вероятности рисков возникновения конфликтов между участниками фармацевтического рынка, которые в свою очередь могут вызывать самые неприятные последствия: потерю делового партнёра и имиджа, финансовые санкции, ухудшение финансового положения аптечного предприятия.

#### **Библиографический список**

1. Горбунова, М.Ю. Конфликтология / М.Ю. Горбунова. - Ростов на Дону: Феникс, 2002. - 256 с.
2. Мескон, М.Х. Основы менеджмента / Мескон М.Х., Альберт М., Хедоури Ф.: Пер. с англ. — М.: Дело ЛТД, 1994. — 702 с.

УДК 614.27:362(470.61)

**В.И. Телицын, Е.Н. Писаренко, Т.А. Полинская, Л.Ю. Новикова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Особенности льготного лекарственного обеспечения населения в Ростовской области**

Лекарственное обеспечение льготных категорий населения – одно из основных направлений деятельности фармацевтической службы. Оно проводится в соответствии с федеральными законами «О ветеранах», «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», Постановления Правительства РФ № 890 от 30.07.94, «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшение обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» и на основе Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [1,2].

В настоящее время действует Перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов, утверждённый распоряжением Правительства РФ от 21.10.2004 № 1344-Р.

Также приказом Росздравнадзора от 22.12.2004 № 660-пр/04 «Об установлении торговых надбавок» утверждены предельные торговые надбавки к зарегистрированным ценам на лекарственные средства, предназначенные для лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан РФ, фактически применяемый размер которых не может превышать максимального значения суммы оптовых и розничных торговых надбавок, установленных нормативно-правовыми актами субъекта Российской Федерации и варьируют по РФ от 20 до 103%.

Необходимо отметить, что по закону «О социальных гарантиях» подушевой норматив для одного льготника составляет 450 рублей, и из них 350 рублей тратится на то, чтобы обеспечить его лекарствами.

Новый приказ Минздравсоцразвития РФ № 111 от 01.02.2005 снизил льготные лекарственные расходы до 197,5 рублей. Пока неясно, что заставило правительство принять такое решение, когда по данным Счётной палаты, уже сейчас во многих областях лекарств хватает только на 40% и их продают по завышенным ценам [1].

В связи с этим Минздравсоцразвития РФ 2 декабря 2004 г. был издан приказ № 295 «Об утверждении перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан».

В Ростовской области льготами по лекарственному обеспечению пользуются около 28% населения, а это более 1238 тыс. человек. Из них примерно 1142 тыс. человек имеют право на бесплатное приобретение лекарственных средств, а остальные 96 тыс. человек – на 50%-ю скидку.

Чтобы улучшить оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечение населения и учреждений здравоохранения Минздравом области принимаются все возможные меры.

Определённую базу для полноценной деятельности системы и лекарственной помощи в области создало развитие связей администраций муниципальных образований с лечебно-профилактическими и аптечными учреждениями, заключение трёхсторонних договоров между ними.

В условиях дефицита финансовых средств большое значение приобретает рациональное использование средств бюджета. На решение этой проблемы ориентированы в настоящее время областные законодательные акты, территориальная программа организации лекарственного обеспечения. Большие надежды возлагаются на

формулярную систему. Специалистами Минздрава области уже разработано и утверждено 115 стандартов по 18 нозологиям.

Следует отметить, что при подготовке областного перечня ЖНВЛС было дополнительно включено 85 международных непатентованных наименований ЛС. В основном это отечественные аналоги включённых в список импортных дорогостоящих ЛС.

Областной *Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств* утверждён Постановлением Администрации Ростовской области № 399 от 20.08.2003.

В настоящее время в области функционирует сеть аптек, осуществляющих отпуск медикаментов по бесплатным и льготным рецептам, которая включает 103 аптечных предприятия, в т.ч. 15 аптек негосударственной формы собственности. В целях бесперебойного обеспечения ветеранов войн, участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС в аптечных предприятиях созданы резервы медикаментов в соответствии с утверждёнными списками больных и номенклатурой препаратов [2,3].

Несмотря на достаточно высокий уровень финансирования льготного обеспечения лекарственными средствами всех категорий граждан области, острота проблемы лекарственного обеспечения до конца не снята. Одной из главных причин этого является несвоевременное возмещение из бюджета финансовых затрат аптеки на приобретение лекарственных средств для льготного отпуска. Это отрицательно сказывается, прежде всего, на полноте ассортимента и скорости обеспечения больного лекарствами.

Таким образом, вопросы улучшения доступности современных и эффективных лекарств для лечения льготных категорий во многом будут определяться уровнем координации и взаимодействия органов исполнительной власти, осуществляющих госполитику в области лекарственного обеспечения и совершенствования механизма реализации федеральных законов и целевых программ.

#### **Библиографический список**

1. Федеральные новости / Экономический вестник фармации. - 2005. - № 4. - С. 4-7.
2. Письмо 25.01.2005 № 26-МЗ Об организации работы по медицинскому обеспечению отдельных категорий граждан, получателей набора социальных услуг / Экономический вестник фармации. - 2005. - № 3 (85). - С. 116-119.
3. Зверева, Е.С. Совершенствование лекарственного обеспечения льготных категорий населения Российской Федерации в условиях неудовлетворительного финансирования / Е.С. Зверева, В.А. Иванов, Л.В. Мошкова // Человек и лекарство: Тез. докл. VII Рос. нац. конгр. - М., 2000. - С. 579.

УДК 615.281.8:615.322

**Е.А. Тельнова**

**Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор), г. Москва**

### **Современные технологии реализации механизма дополнительного лекарственного обеспечения льготных категорий населения Российской Федерации**

Реализация системы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) началась с 01.01.2005, со вступления в силу Федерального закона № 122-ФЗ от 22.08.2004 о замене льгот на денежные компенсации.

Основным принципом ДЛО является: *персонификация учёта лекарственной помощи, оказываемой в рамках единого перечня лекарственных средств с единым уровнем цен, сформированного по международным непатентованным наименованиям (МНН) на условиях гарантированного обеспечения.*

Основу ДЛО составляют:

- адресная помощь конкретному пациенту, то есть наличие больного в регистре персонифицированного учёта;
- выписка рецепта на лекарственное средство из утверждённого перечня лекарственных средств, разрешённых к отпуску отдельным категориям граждан;
- наличие в аптеке ассортимента лекарственных средств (ЛС) из утверждённого перечня с зарегистрированной Росздравнадзором ценой.

Исходя из этого, новая система имеет единый стержень, интегрированный во все субъекты РФ. При этом в каждом субъекте РФ в дополнение к федеральной программе могут реализовываться собственные программы, расширяющие льготный контингент лиц, или перечень ЛС, разрешённых к отпуску за счёт регионального бюджета.

Следует подчеркнуть, что в формировании модели системы ДЛО использованы передовые управленческие технологии, базирующиеся на системе постоянного мониторинга ситуации, а также централизованного менеджмента ресурсов и активном привлечении участников современного фармацевтического бизнеса (производителей ЛС, дистрибьюторов, предприятий аптечных сетей и т.п.).

В модели ДЛО конкретизированы следующие функции:

- развитие системы адресной социальной поддержки населения;

- осуществление перехода на новый порядок финансирования мер по социальной поддержке льготных категорий населения;
- реализация мер по повышению доступности и качества медицинской и лекарственной помощи.

Технология реализации системы ДЛО состоит из нескольких направлений и сегментов, и при её реализации необходимо соблюдение определённой последовательности:

1. Организация персонифицированного учёта субъекта ДЛО.
2. Формирование нового перечня ЛС вначале по международным непатентованным наименованиям (МНН), на основе стандартов лечения с последующей регистрацией торговых наименований и референтных цен.
3. Формирование справочных баз данных:
  - лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ);
  - врачей, имеющих право на выписку льготных рецептов;
  - аптечных предприятий, имеющих право отпуска ЛС.
4. Выбор уполномоченной фармацевтической организации (УФО):
  - квалификационный отбор;
  - конкурсный отбор.

Все перечисленные выше направления реализуются параллельно.

5. Формирование договорных отношений с субъектами ДЛО (после проведения конкурсных мероприятий).
6. Формирование заявок (производится субъектом Российской Федерации).
7. Организация поставок (осуществляется фармацевтической организацией).
8. Организация отпуска ЛС осуществляется в аптечных предприятиях, которые могут открывать несколько окон отпуска или аптечных пунктов по отпуску ЛС, организованных при поликлиниках.
9. Организация информационного взаимодействия участников системы ДЛО на всех уровнях.
10. Организация управления запасами ЛС для системы ДЛО.
11. Организация отчётности по отпущенным ЛС.
12. Организация финансирования предоставленного лекарственного обеспечения.
13. Мониторинг реализации системы ДЛО и принятие управленческих решений по корректировке ситуации.
14. Контроль и надзор за реализацией № 122-ФЗ от 22.08.2004 в части ДЛО.

Представленный механизм можно рассматривать как базовый, хотя и требующий корректировки и дополнений по ряду направлений, которые и происходили по ходу реализации системы.

Практическая реализация системы ДЛО невозможна без постоянного мониторинга ситуации и современных информационных технологий, способных не только сформировать и проанализировать соответствующие базы данных, но и объективно оценить правомерность, качество и эффективность лекарственной помощи, а также рациональность использования финансовых средств бюджета.

На рис. 1 представлен алгоритм механизма реализации системы ДЛО, который показывает, что в реализацию системы как на федеральном, так и на региональном уровне, вовлечена масса субъектов, а именно:

- пенсионный фонд,
- ФФОМС и ТФОМС,
- Минздравсоцразвития,
- Росздравнадзор,
- ЛПУ,
- аптечные предприятия,
- УФО федерального и регионального уровня,
- органы управления здравоохранения и др.

Причём надо учесть, что участников реализуемой системы ДЛО много, однако, **главных субъектов два: лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ)**, так как именно врачами ЛПУ выписываются рецепты пациентам, и **аптеки**, которые стоят на завершающем этапе доведения лекарственного средства до пациента.

*Главный объект ДЛО – это гражданин, имеющий право на получение социальных гарантий.*

Необходимо кратко охарактеризовать каждый из этапов реализации системы ДЛО.

1. Организация персонифицированного учёта субъекта ДЛО (рис. 2).



**Цель проведения персонифицированного учёта:**

1. Организация адресной помощи всем определённым законодательно категориям граждан.
2. Рациональное использование выделенных на гарантированное обеспечение финансовых средств.
3. Создание основы для фармацевтического страхования.

Отпуск препаратов осуществляется на основе утверждённого перечня ЛС.

**2. Формирование перечня лекарственных средств** осуществляется в два этапа:

1 этап – на уровне *Министерства здравоохранения и социального развития* – перечень по МНН. При этом учитывается мнение:

- органов управления здравоохранения субъектов РФ;
- специалистов ведущих клиник и институтов.

2 этап – на уровне *Росздравнадзора* – на основе утверждённого перечня по МНН принимаются заявления от производителей по регистрации торговых наименований и цен к ним.

За период с декабря 2004 года выпущены: четыре приказа *Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации* по утверждению и применению перечня ЛС, разрешённых к отпуску отдельным категориям граждан:

- № 296 от 02.12.2004 «Об утверждении перечня лекарственных средств»,
- № 321 от 24.12.2004 «О внесении изменений и дополнений в приказ Минздравсоцразвития России № 296 от 02.12.2004»,
- № 245 от 31.03.2005 «О внесении изменений в Перечень лекарственных средств»,
- № 601 от 28.09.2005 «Об утверждении перечня лекарственных средств»;

Приказы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития:

- № 702-Пр/04 от 27.12.2004 «О регистрации лекарственных средств»;
- № 168-Пр/05 от 04.02.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которыми обеспечиваются отдельные категории граждан»;
- № 497-Пр/05 от 11.03.2005 «О внесении изменений и дополнений в приказы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 702-Пр/04 от 27.12.2004 и № 168-Пр/05 от 04.02.2005»;
- № 855-Пр/05 от 22.04.2005 «О внесении изменений и дополнений в приказы Росздравнадзора № 702-Пр/04 от 27.12.2004 и № 168-Пр/05 от 04.02.2005»;
- № 1136-Пр/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которыми обеспечиваются отдельные категории граждан»;
- № 1137-Пр/05 от 27.05.2005 «О внесении изменений и дополнений в приказ Росздравнадзора № 1136-Пр/05 от 26.05.2005».

В настоящее время перечень ЛС по МНН состоит из 647 наименований и 2800 по торговым наименованиям (рис. 3).

В перечень включены препараты всех фармакологических групп, позволяющие обеспечить качественное проведение лечебного процесса.

**3. Формирование договорных отношений.** Между участниками программы возникают товарно-денежные отношения, как между хозяйствующими субъектами, которые должны быть подкреплены 3 видами документов:

1. Документами, определяющими правовой статус организации:
  - устав;
  - свидетельство о регистрации и др.
2. Разрешительные документы:
  - копии всех действующих лицензий;
  - копии сертификатов специалистов.
3. Документы, подтверждающие гражданско-правовые отношения:
  - основание поставки (договор между производителями и импортерами и дистрибьюторами);
  - основание отгрузки (договор между уполномоченной фармацевтической организацией и аптекой);
  - договор между УФО и участниками системы ДЛО и другие.

Необходимо учесть, что все перечисленные договоры могут быть заключены только после решения конкурсной комиссии по отбору фармацевтической организации и заключению государственного договора.

**4. Формирование справочных баз данных.** Для работы в системе ДЛО формируются:

- Справочники ЛПУ,
- Справочники аптек,
- Справочники врачей и другие, всего – 16 справочников (табл. 1).

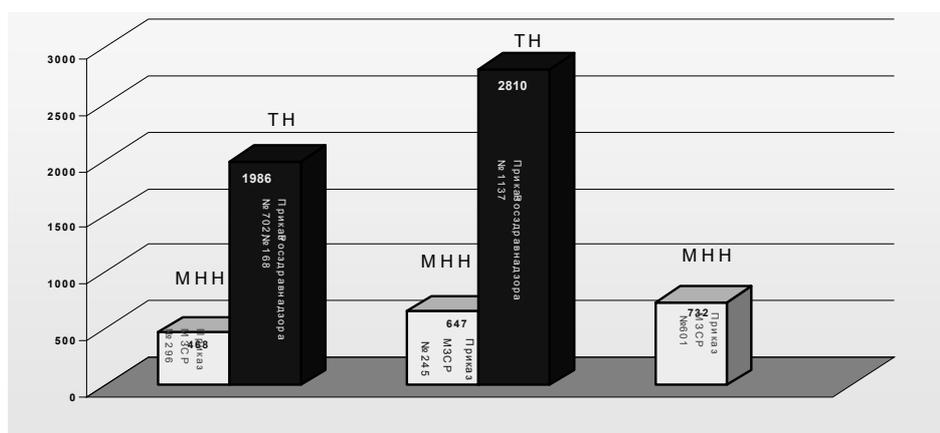


Рисунок 3 – Перечни лекарственных средств, разрешённые к отпуску отдельным категориям граждан

Таблица 1 – Перечень справочников и классификаторов

Наименование справочников и классификаторов	Организации, ответственные за ведение и внесение изменений и дополнений
1. Справочник территориальных фондов ОМС	ТФОМС, ФОМС
2. Справочник страховых медицинских организаций	Росздравнадзор, ТФОМС
3. Справочник ЛПУ	МЗСР, ТОУЗ
4. Справочник фарморганизаций	Росздравнадзор
5. Международный классификатор болезней МКБ-10	МЗСР, ЦНИИОИЗ
6. Справочник врачей и фельдшеров, имеющих право на выписку лекарственных препаратов	ТОУЗ
7. Перечень (справочник) ЛС в составе:	Росздравнадзор, ФГУ
7.1. Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи	Росздравнадзор, ФГУ
7.2. Справочник торговых наименований ЛС	Росздравнадзор, ФГУ
7.3. Справочник МНН ЛС	Росздравнадзор, ФГУ
7.4. Классификатор лекарственных форм	Росздравнадзор, ФГУ
7.5. Классификатор единиц измерения дозировки	Росздравнадзор, ФГУ
7.6. Классификатор единиц объема лекарственных форм	Росздравнадзор, ФГУ
7.7. Классификатор единиц веса лекарственных форм	Росздравнадзор, ФГУ
7.8. Классификатор фармгрупп ЛС	Росздравнадзор, ФГУ
7.9. Справочник зарегистрированных цен на ЛС	Росздравнадзор, ФГУ
7.10. Справочник торговых надбавок	Росздравнадзор, ФГУ
7.11. Справочник разделов перечня ЛС	Росздравнадзор, ФГУ
8. Справочник медицинских услуг	МЗСР, ЦНИИОИЗ
9. Справочник («номерник») полисов ОМС	ТФОМС
10. Справочник медицинских специальностей	МЗСР, ЦНИИОИЗ
11. Классификатор категорий граждан, имеющих право на ГСП	ПФР
12. Справочник результатов обращений в поликлинику	МЗСР, ЦНИИОИЗ
13. Справочник разделов Перечня ЛС	Росздравнадзор, ФГУ
14. Справочник аптечных учреждений	Фарморганизации, ТОУЗ
15. Общероссийский классификатор административно-территориальных образований (ОКАТО)	РОССТАТ
16. Справочник типов документов, удостоверяющих личность	ПФР, ЦНИИОИЗ

Подготовкой справочников занимаются самые различные организации:

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
- территориальные органы управлений здравоохранения,
- Росздравнадзор и другие.

Организация персонафицированного учёта, формирование перечня ЛС, формирование справочных баз данных и выбор фармацевтических организаций, хотя и производится различными организациями, но производится параллельно.

Следующим не менее важным направлением в работе по реализации системы ДЛО является формирование потребности, составления заявки на ЛС. Этот процесс хорошо описан в «Методических рекомендациях», утверждённых заместителем министра здравоохранения и социального развития В.И. Стародубовым 12.03.2005. В табл. 2 представлен *Примерный порядок взаимодействия участников ДЛО по определению потребности*, который в зависимости от особенностей работы региона может видоизменяться.

**Таблица 2 – Примерный порядок взаимодействия участников дополнительного лекарственного обеспечения по определению потребности в лекарственных средствах, необходимых для обеспечения отдельных категорий граждан в субъекте РФ**

Этапы составления заявки	Исполнитель	Структура Информация	Получатель	Сроки исполнения
<b>Потребность в лекарственных средствах субъекта РФ (Перечень ЛС, утверждённый приказами Минздравоохранения России № 296 от 02.12.2004 и № 321 от 24.12.2004)</b>				
1.	ЛПУ Аптека	Потребность в лекарственных средствах (по форме Приложения 2)	МОУЗ	До 10 числа предыдущего месяца перед планируемым периодом
2.	МОУЗ	Сводная потребность в лекарственных средствах (по форме Приложение 3)	ОУЗ	До 15 числа предыдущего месяца перед планируемым периодом
3	ОУЗ	Сводная заявка в лекарственных средствах по субъекту РФ (по форме Приложения 4)	1. ТФОМС (согласование) 2. ФОР 3. ФО	До 20 числа предыдущего месяца перед планируемым периодом
4.	ФО	Информация об удовлетворении потребности по субъекту РФ	1. ОУЗ 2. МОУЗ 3. ЛПУ 4. ФОР 5. Аптеки	До 05 числа первого месяца планируемого периода
5.	Аптека ФОР	Информация об остатках лекарственных средств, используемых при дополнительном лекарственном обеспечении (ДЛО)	1. ЛПУ 2. ФО	До 10 числа предыдущего месяца перед планируемым периодом
<b>Текущие и срочные заявки</b>				
6.	Аптека	Список наименований и количеств медикаментов согласно утверждённого Перечня (по форме Приложения 4)	1. ФОР	Текущее – не реже 1 раза в неделю; срочные – в течение 48 часов

*Примечание: ОУЗ – орган управления здравоохранением субъекта Российской Федерации; МОУЗ – муниципальный орган управления здравоохранением; ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; ФО – фармацевтическая организация федерального уровня; ФОР – фармацевтическая организация регионального уровня; Аптека – пункт отпуска лекарственных средств по ДЛО.*

Формирование потребности начинается от врача первичного звена или узких специалистов (эндокринологов, фтизиатров, онкологов и др.) и производится с учётом остатков в аптеках и на складах и расхода за предыдущий период, а также с учётом истории продаж.

**5. Управление товарными запасами** – это одно из главных направлений, позволяющее решить следующие задачи:

1. накопление товара и его распределение;
2. своевременное удовлетворение спроса;
3. защита от изменения цен и инфляции;
4. управление затратами.

Для удовлетворения текущей или перспективной потребности необходимо вести чёткий учёт текущего уровня товарных запасов. Хорошая политика запасов ничего не стоит, если служба менеджмента не знает, какими запасами владеет. Даже если организация предпринимает существенные усилия по созданию автоматизированных систем точных записей движения запасов, эти записи должны подтверждаться инвентаризацией. Такие инвентаризации называются циклами расчёта. Для управления запасами необходимо:

1. Определение величины гарантированного запаса для обеспечения снабжения на случай непредвиденных обстоятельств.
2. Определение интервала заказа.

Первым шагом в решении проблем управления товарными запасами должно быть прогнозирование потребности. Компоненты прогнозирования – интуиция и опыт. Для правильного прогнозирования потребности в ЛС необходимо учитывать объёмы и темпы продаж по каждой позиции.

Сбои в управлении товарными запасами прежде всего влияют на обеспечение больного. Результаты работы по управлению товарными запасами позволяют:

1. Пациенту – получать ЛС вовремя.
2. Аптеке – возможность:
  - экономии времени,
  - экономии издержек обращения,
  - уменьшения дефектуры,
  - улучшения уровня обслуживания.
3. Дистрибьютору:
  - планировать объёмы поставок,
  - экономить издержки обращения;
  - оптимизировать время обслуживания.

Решение по обеспечению конкретного пациента ускоряется, если данные о наличии запасов имеются у конкретного лица, то есть ЛС должны быть в нужное время в нужном месте.

Основная модель экономического заказа (ЕОQ) является одной из наиболее часто используемых техник управления запасами. Цель большинства моделей управления запасами – минимизировать суммарные затраты. Исходя из этого, к существенным затратам следует отнести затраты на заказы и затраты на хранение. Остальные затраты, такие как собственно затраты на запасы, являются постоянными.

Таким образом, если минимизируется сумма затрат на заказы и хранение, тем самым минимизируются суммарные затраты.

Оптимальным размером заказа  $Q$  является такой, который обеспечивает минимальную величину суммарных затрат. С ростом величины заказа количество размещаемых в течение года заказов будет уменьшаться.

Таким образом, рост величины заказа сопровождается понижением годовых затрат на заказ и самих затрат, связанных с заказом. Но поскольку величина заказа растёт, увеличиваются и затраты на хранение благодаря возрастанию средней величины запаса, который необходимо сохранять.

На основе модели ЕОQ оптимальная величина заказа будет достигаться в точке, где суммарная величина затрат на заказ равна суммарной величине затрат хранения, следовательно, чтобы рассчитать оптимальную величину заказа, необходимо воспользоваться следующим выражением:

$$Q = \sqrt{2DS/H}$$

где  $D$  – годовой спрос в единицах лекарственного средства,  $S$  – затраты на каждый заказ,  $H$  – затраты хранения или текущие затраты на единицу на год.

Также мы можем определить необходимое число заказов, размещаемых в течение года ( $N$ ), и точное время между заказами ( $T$ ) следующим образом:

$$N = \text{точное число заказов} = \text{спрос} / \text{заказываемое количество} = D/Q$$

$$T = \text{точное время между заказами} = \text{число рабочих дней в году} / N.$$

Работа по планированию запаса должна проводиться совместно дистрибьютором, аптекой и органом управления здравоохранения.

Хорошая политика запасов должна базироваться на точности ведения учёта движения товара. Любые данные по учёту движения запасов должны быть подтверждены данными инвентаризаций или аудиторских проверок.

По созданию системы управления товарными запасами в субъектах РФ необходимо:

1. В субъекте РФ выделить ответственных за организацию работы по управлению товарными запасами и координации действий по принятию конкретного управленческого решения по товару.
2. Определить обязанности каждого участника в системе управления товарными запасами по прогнозу потребности, накоплению истории продаж, проведению инвентаризации, созданию условий хранения товара.
3. Определить сроки и периодичность проведения инвентаризаций.

**6. Не менее важным является вопрос информационного взаимодействия участников системы ДЛО** и огромное значение в этом процессе придаётся автоматизации аптечных и ЛПУ, созданию единого информационного пространства – вначале на уровне субъектов федерации. Первые задачи при решении вопросов автоматизации это:

- автоматизация выписки рецептов;
- решение вопросов учёта и отчётности отпущенных ЛС;
- передача информации от дистрибьютора (федерального или регионального) в аптеку, а из аптеки в ЛПУ о наличии и поступлении товара (ЛС), удовлетворения заявки и т.д.

Система не будет работать, если за отпущенные ЛС не будет вовремя осуществляться финансирование (рис. 3).

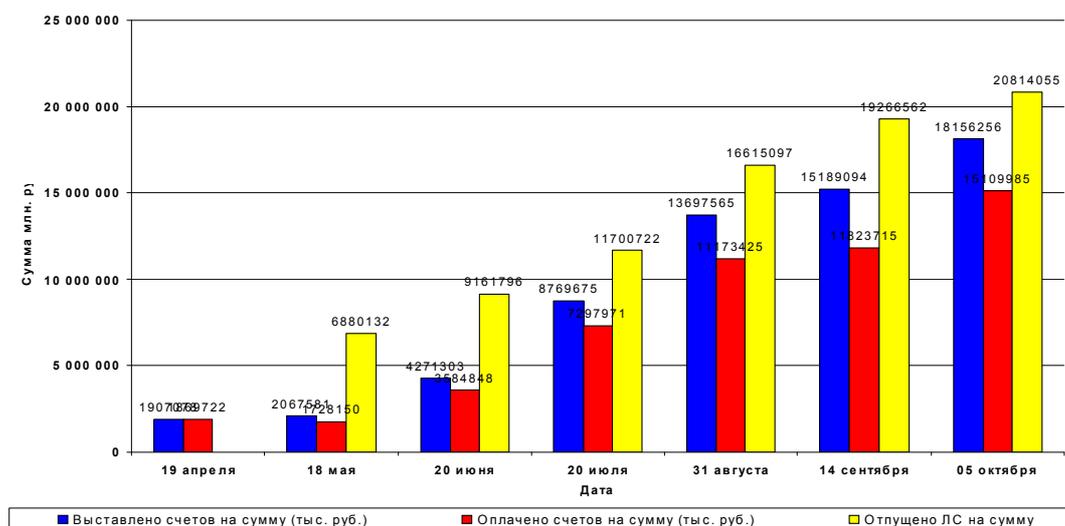


Рисунок 3 – Оплата за отпущенные лекарственные средства по данным ФОМС

**7. Финансирование предоставленного лекарственного обеспечения** самым тесным образом связано с формированием отчётности и проведением экспертизы за отпущенные ЛС. Выполнение всех этих функций возложено на Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования (ФОМС) и территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ТФОМС) (рис. 4).



Рисунок 4 – Организация финансирования и отчётности по предоставлению лекарственной помощи

Основанием для осуществления финансирования являются следующие документы:

- Постановление Правительства Российской Федерации № 864 от 29.12.2004 «О порядке финансирования расходов по предоставлению гражданам государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг и установления платы за предоставление государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг лицам, подвергшимся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, а также вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, и приравненным к ним категориям граждан», на основании которого Федеральным ФОМС выпущены приказы:
- № 9 от 02.02.2005 «Об утверждении Порядка перечисления ТФОМС средств на счета фармацевтической организации в случае отсутствия в субъекте Российской Федерации страховой медицинской организации, осуществляющей деятельность по обеспечению граждан необходимыми лекарственными средствами»;
- № 16 от 21.02.2005 «Об утверждении регистров учета средств на реализацию мероприятий социальной поддержки отдельных категорий граждан по обеспечению лекарственными средствами»;
- № 21 от 03.03.2005 «Об утверждении форм ведомственной отчетности об использовании средств федерального бюджета».

В данных документах утверждаются формы ведомственной отчетности, порядок проведения экспертизы и дальнейшего финансирования отпущенных ЛС.

**8. Элементом системы реализации ДЛЮ является постоянный контроль за ситуацией в субъектах Российской Федерации,** который осуществляется как путём проведения мониторинга, так и путём проведения непосредственных проверок в регионах.

Структура и порядок проведения мониторинга определены приказом *Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации* от № 297 02.12.2004 «О мониторинге мероприятий по предоставлению мер государственной социальной поддержки отдельным категориям граждан в соответствии с Федеральным законом № 122-ФЗ от 22.08.2004».

Целью проведения мониторинга за мероприятиями по предоставлению мер государственной социальной поддержки являются:

- получение оперативной информации о ситуации по реализации Федерального закона № 122-ФЗ от 22.08.2004 в субъектах Российской Федерации;
- контроль за обеспечением социальных прав граждан;
- выявление кризисных ситуаций, связанных с реализацией Федерального закона № 122-ФЗ от 22.08.2004, для принятия управленческих решений;

- разработка предложений по корректировке механизма реализации системы предоставления государственной социальной помощи.

Информация, предоставляемая мониторингом, даёт общую картину состояния организации ДЛО и позволяет понять как функционирует система в целом. Однако мониторинг не всегда позволяет оценить ситуацию с лекарственным обеспечением в отдельно взятом субъекте, не всегда отражает истинную картину происходящих событий, а также не всегда достоверен, так как зависит от правильности предоставления данных и их анализа. Поэтому контроль непосредственно в субъекте Российской Федерации даёт возможность оценить реальную ситуацию и предложить решение проблемных вопросов. Для оценки сложившейся ситуации разработаны индикаторы оценки ситуации по ДЛО (табл. 3, 4).

**Таблица 3 – Основные индикаторы оценки ситуации по дополнительному лекарственному обеспечению в субъекте Российской Федерации**

<b>Удовлетворительно</b>	<b>Неудовлетворительно</b>
Уровень обеспечения необходимыми лекарственными средствами предъявленных в аптечную организацию рецептов при первичном обращении – свыше 90%	Уровень обеспечения необходимыми лекарственными средствами предъявленных в аптечную организацию рецептов при первичном обращении – менее 90%
Доля рецептов, находящихся в режиме ожидания (10 дней), по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – менее 10% с учётом регионального коэффициента	Доля рецептов, находящихся в режиме ожидания (10 дней), по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – свыше 10% с учётом регионального коэффициента
Доля рецептов, находящихся в режиме ожидания свыше 10 дней, по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – менее 1%	Доля рецептов, находящихся в режиме ожидания свыше 10 дней, по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – свыше 1%
Удельный вес неправильно выписанных рецептов – менее 1%	Удельный вес неправильно выписанных рецептов – свыше 1%
Выполнение лицензионных требований в организациях – участниках ДЛО	Нарушение лицензионных требований в организациях – участниках ДЛО

**Таблица 4 – Дополнительные индикаторы оценки ситуации по дополнительному лекарственному обеспечению в субъекте Российской Федерации**

<b>Удовлетворительно</b>	<b>Неудовлетворительно</b>
<b>Фармацевтическая организация (ФО)</b>	
Уровень выполнения сводной заявки на определённый период (месяц, квартал), утверждённой органом здравоохранения субъекта Российской Федерации, по МНН и по сумме – свыше 90%	Уровень выполнения сводной заявки на определённый период (месяц, квартал), утверждённой органом здравоохранения субъекта Российской Федерации, по МНН и по сумме – менее 90%
<b>Региональная фармацевтическая организация</b>	
Величина отклонения сводной заявки от размера фактического отпуска за соответствующий период времени по МНН и по сумме – менее 10%	Величина отклонения сводной заявки от размера фактического отпуска за соответствующий период времени по МНН и по сумме – свыше 10%
При выполнении ФО сводной заявки свыше 90%, норматив товарного запаса до 14 дней (без учёта регионального коэффициента)	При выполнении ФО сводной заявки свыше 90%, норматив товарного запаса свыше 14 дней (без учёта регионального коэффициента)
<b>Аптечная организация</b>	
Уровень обеспечения необходимыми лекарственными средствами предъявленных в аптечную организацию рецептов при первичном обращении – свыше 90%	Уровень обеспечения необходимыми лекарственными средствами предъявленных в аптечную организацию рецептов при первичном обращении – менее 90%
Удельный вес рецептов, находящихся в режиме ожидания (10 дней), по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – менее 10% (с учётом регионального коэффициента)	Удельный вес рецептов, находящихся в режиме ожидания (10 дней), по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – свыше 10% (с учётом регионального коэффициента)
Удельный вес рецептов, находящихся в режиме ожидания свыше 10 дней, по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – менее 1%	Удельный вес рецептов, находящихся в режиме ожидания свыше 10 дней, по отношению к среднемесячному количеству предъявленных рецептов – свыше 1%

Сегодня с уверенностью можно сказать, что система ДЛО в Российской Федерации действует. В России – 14 600 000 льготников различных категорий (10% населения России) (рис. 5). Пенсионным фондом Российской Федерации составлен регистр льготников, который передан в различные организации, задействованные в реализации системы ДЛО: от Федерального ФОМС и ТФОМС, фармацевтических организаций, аптек и ЛПУ. Регистры ежемесячно корректируются.

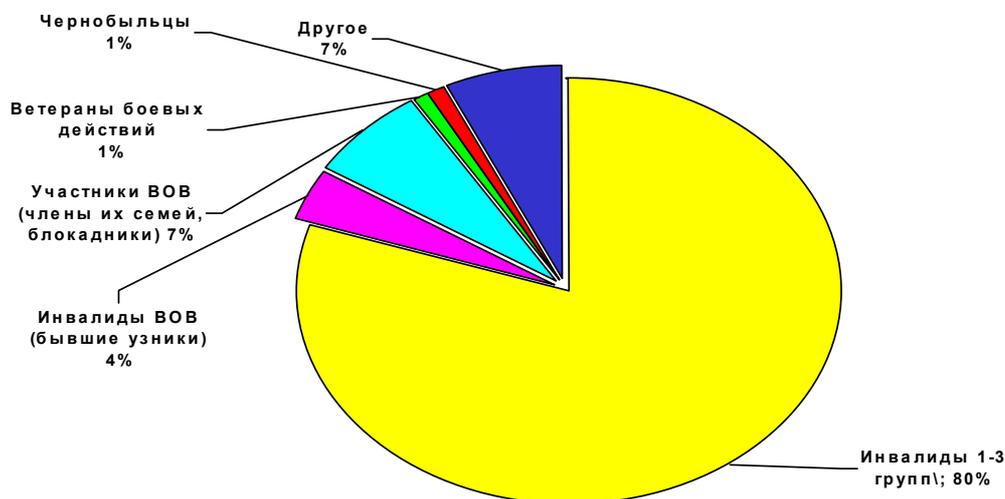


Рисунок 5 – Категории льготников

Кроме перечисленных участников (табл. 5) в системе задействованы производители, ТФОМС, органы управления здравоохранения и т.д.

Таблица 5 – Участники системы ДЛО

Участники ДЛО	Количество
Льготники	14 600 000
Оптовые фармацевтические организации	133
Лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ)	22 090
Врачи	225 000
Аптеки	10 042
Пункты отпуска	12 226

На территории Российской Федерации сформирована двухуровневая, или в некоторых регионах трёхуровневая, логистическая система поставок ЛС (рис. 1):

I уровень – это фармацевтическая организация, которая осуществляет закупки ЛС, поставку их в регион, получение отчётов от аптек за отпущенные ЛС и их представление в территориальные ФОМС;

II уровень – региональная фармацевтическая организация, которая выполняет работу по получению товара, его хранению, развозу по аптекам, сбор от аптек заявок и передача их федеральному уполномоченному дистрибьютору;

III уровень – аптечная организация (или пункт отпуска от неё) – их задача – обеспечение конкретного больного, выписанными ЛС.

За девять месяцев 2005 года в субъекты Российской Федерации поставлено ЛС на сумму около 30 миллиардов рублей (рис. 6, 7), обслужено около 100 млн. рецептов, средний уровень обслуживания рецептов составляет 98,8%, это означает, что основная часть больных обеспечивается при первичном обращении (рис. 8).

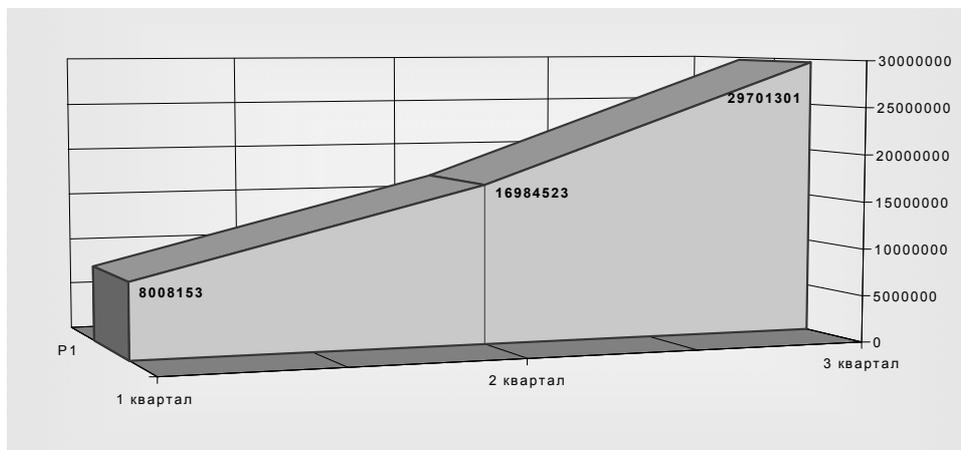


Рисунок 6 – Объем поставки лекарственных средств

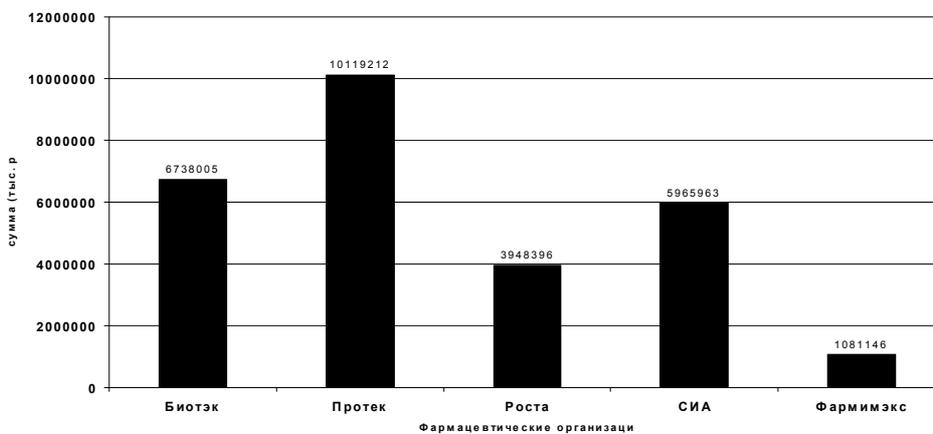


Рисунок 7 – Поставка лекарственных средств фармацевтическими организациями

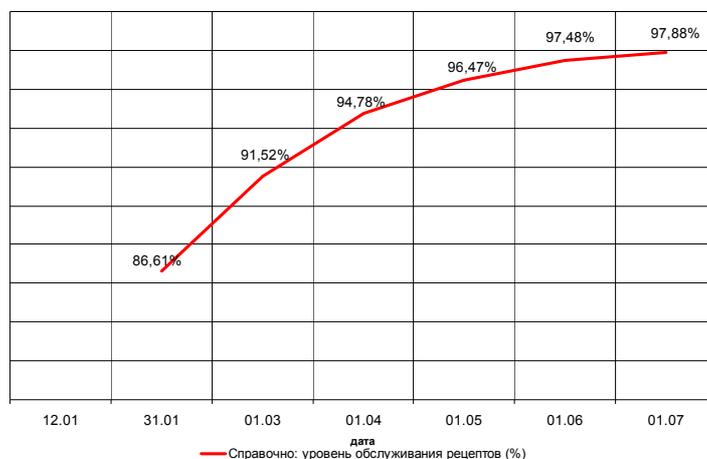


Рисунок 8 – Изменение уровня обслуживания рецептов

Каковы же первые результаты реализации системы ДЛО:

- пациенты получили ЛС по 100 млн. выписанным рецептам на общую сумму около 22 млрд. рублей;
- на уровне субъектов РФ выстроена логистическая система дистрибуции в рамках дополнительного лекарственного обеспечения;
- отработана система финансирования в рамках ДЛО;
- решён вопрос автоматизации аптек и ЛПУ, задействованных в +системе ДЛО;
- дан новый импульс в работе отечественной промышленности;
- расширена доступность ЛС;
- снижена потребность в дорогостоящей стационарной помощи, что позволило снизить уровень госпитализации на 10-15% и другие.

Необходимо также учесть, что на схемах представлены в качестве участников страховые компании, которые на сегодня или не участвуют, или участвуют в качестве расчётных центров.

#### Библиографический список

1. Пархоменко, Д.В. Аптека в рамках программы ДМС: опыт и перспектива / Д.В. Пархоменко // Новая аптека. - 2003. - № 3. - С. 65-67.
2. Пархоменко, Д.В. Добровольное медицинское страхование как механизм повышения доступности лекарственной помощи / Д.В. Пархоменко // Ремедиум. - 2004 (ноябрь). - С. 24-27.
3. Юргель, Н.В. Основные принципы организации системы лекарственного обеспечения отдельных категорий населения / Н.В. Юргель // Материалы Всероссийского совещания по вопросам регулирования в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий. - М., 2004. - С. 156-165.
4. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденные заместителем министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Стародубовым 13.03.2005.
5. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденные заместителем министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Стародубовым 07.06.2005.

УДК 616.348-002:615.246

И.В. Толкачева, Н.Б. Дремова, М.М. Холявина

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Исследование лекарственной терапии больных неспецифическим язвенным колитом**

Проблемы неспецифического язвенного колита (НЯК) в настоящее время приобретают всё большую значимость и актуальность, учитывая тревожную статистику этого заболевания, увеличение числа пациентов с непрерывно-рецидивирующим течением болезни, а также рост количества больных со средними и тяжёлыми формами НЯК.

Несмотря на то, что НЯК считается заболеванием толстой кишки, тесная анатомическая и функциональная связь её с другими отделами ЖКТ, органами и системами организма обуславливает вероятность их вовлечения в патологический процесс. В связи с этим проблема лечения НЯК является чрезвычайно важной и требует системного подхода к организации лекарственного обеспечения данной категории больных [2].

Целью нашего исследования является разработка формулярного перечня лекарственных препаратов (ЛП), необходимых для лечения проктологических заболеваний на примере больных, страдающих НЯК, на основе которого в дальнейшем осуществляется формирование ассортимента закупок.

Объекты исследования: листы лекарственных назначений историй болезни больных НЯК, которые получили лечение в отделении колопроктологии ГМУ «КОКБ» в 2003-2004 гг.

Методы исследования: контент-анализ, группировка, структурный анализ, ранжирование, статистический анализ.

На первом этапе исследования составлен общий список или полный перечень ЛП в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными на кафедре экономики и управления здравоохранением КГМУ проф. Дремовой Н.Б. с соавторами [1]. В результате выкопировки лекарственных назначений из историй болезни пациентов, страдающих НЯК, в общий список вошли 72 ЛП. Далее полученный перечень препаратов был систематизирован по рекомендованной ВОЗ в 1995 г. АТС-классификации (анатомио-терапевтическая-химическая) (табл. 1).

**Таблица 1 – Структура ассортимента ЛС для лечения НЯК по группам АТС-классификации**

Код группы	Описание группы	Полный перечень ЛС		Краткий перечень ЛС	
		Количество	Доля, %	Количество	Доля, %
А	Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	25	34,7	11	15,2
В	Препараты влияющие на кроветворение и кровь	12	16,6	6	8,3
С	Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	5	7,0	3	4,1
D	Препараты для лечения заболеваний кожи	5	7,0	2	2,7
G	Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	2	2,8	—	—
Н	Гормональные препараты для системного использования (включая половые гормоны)	2	2,8	—	—
J	Противомикробные препараты для системного использования	7	9,7	2	2,7
L	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	4	5,6	1	1,3
N	Препараты для лечения заболеваний нервной системы	7	9,7	2	2,7
R	Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	3	4,2	—	—
Итого		72	100,0	27	37,5

Систематизация ЛП, показала, что наибольшую долю в структуре общего ассортимента занимают препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ 34,7%. В этой группе доля противодиарейных препаратов составляет 28%, антацидов и средств, способствующих пищеварению 20 и 16% соответственно, доли спазмолитиков, витаминов и прочих препаратов данной группы составляют по 12%. На втором

месте в рейтинге АТС-групп находятся препараты, влияющие на кроветворение и кровь – 16,6%, в структуру которых вошли плазмозаменяющие и перфузионные растворы (58,3%), гемостатики (25%), а также антикоагулянты и прочие гемостатические препараты (16,7%). Следующую позицию в рейтинге занимают гормональные и противомикробные препараты (по 9,8% соответственно).

На долю прочих препаратов приходится менее 7%. Выявленная структура ЛП показывает, что при лечении НЯК врачи-проктологи используют средства, улучшающие переваривающую способность ЖКТ, способствующие регуляции равновесия кишечной микрофлоры и снимающие спазм мускулатуры кишечника. К прочим ЛП отнесены иммуномодуляторы, средства для лечения заболеваний сердца, кожи, нервной и респираторной систем, то есть ЛП для лечения сопутствующей патологии НЯК, которой страдает 87% пациентов.

Далее был определён краткий перечень ЛП основного спроса (согласно установленным минимальным пределов частоты назначений). В этот перечень вошло 27 препаратов (37,5% от полного перечня). В результате систематизации ЛП краткого перечня по АТС-классификации установлено, что наибольшую долю в ассортименте занимают препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ (15,2%), влияющие на кроветворение и кровь (8,3%). Оставшиеся 7 АТС-групп, занимающие от 4,1 до 1,3% представлены одним или двумя препаратами.

Сравнительный анализ фактического ассортимента ЛП, применяемых в схемах лечения, и рекомендованного *Федеральным руководством для врачей* [3] перечня ЛП для лечения НЯК, позволил установить высокую степень их использования в колопроктологическом отделении ГМУ «КОКБ».

Таким образом, проведённое исследование позволило определить краткий перечень ЛС основного спроса для лечения НЯК, на основе которого в дальнейшем будет произведён прогноз необходимой суммы денежных средств на закупку ЛС для лечения проктологических больных в условиях стационара.

#### Библиографический список

1. *Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Метод. рекомендации* / Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В., Олейникова Т.А. – Курск: КГМУ, 2004. – 30 с.
2. *Наш опыт лечения НЯК* / Н.Г. Харкевич, В.В. Буянов, И.В. Буянов, А.В. Павленко // *Болезни толстого кишечника. Вопросы организации проктологической помощи: Тез. докл. IV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием по проктологии «Функциональные и воспалительные заболевания толстой кишки: хирургические и терапевтические аспекты. Новое в проктологии»*. – Минск: БГУ, 2001. – С. 204-205.
3. *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – Вып. 1. – 975 с.

УДК 615.12:65.012

**Е.А. Третьякова, Г.А. Олейник**

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

### Оценка динамики показателей рентабельности аптек за 1994-2003 гг.

Эффективность управления аптечными организациями оценивается с использованием множества различных показателей, среди которых основная роль традиционно отводится показателям прибыли и рентабельности. Рентабельность, как качественный показатель, характеризует эффективность использования ресурсов аптек и позволяет выявлять сложившиеся тенденции с позиций управленческих приоритетов.

Изучение динамики показателей рентабельности аптек проводилось на примере аптек Уральского региона за период с 1994 по 2003 гг. включительно. Объектами исследования явились муниципальные, государственные и частные аптечные организации Пермской, Свердловской и Челябинской областей. Общее число исследуемых аптек составило 117 (в т.ч. 72 городские аптеки и 45 сельских аптек). За исследуемый период в анализируемой совокупности число аптек, занятых изготовлением лекарственных средств, сократилось с 49 до 16, по причине финансовой несостоятельности к концу исследуемого периода были ликвидированы 4 аптеки.

В процессе исследования были рассчитаны следующие показатели:

- уровень торговой наценки,
- уровень торговых наложений (уровень валовой прибыли),
- уровень издержек обращения,
- рентабельность реализации (прибыль от реализации, деленная на объём продаж),
- рентабельность оборотных активов (прибыль от реализации, деленная на объём оборотных активов),
- рентабельность товарных запасов (прибыль от реализации, делённая на объём товарного запаса),
- рентабельность собственных средств (прибыль от реализации, деленная на объём собственных средств),
- общая рентабельность (прибыль отчётного периода до налогообложения, делённая на объём продаж).

Средние показатели по всей совокупности исследуемых аптек представлены на рис. 1-3. Из рисунков видно, что средний уровень торговой наценки, а, следовательно, и средний уровень торговых наложений исследуемых аптек имели явную тенденцию к снижению (за период 1994-2003 гг. средний уровень наценки снизился с 44,6 до 30,8%, а средний уровень торговых наложений – с 27,3 до 21,4%). Данная динамика является следствием государственного регулирования цен, а также развития и усиления конкуренции на региональном рынке.

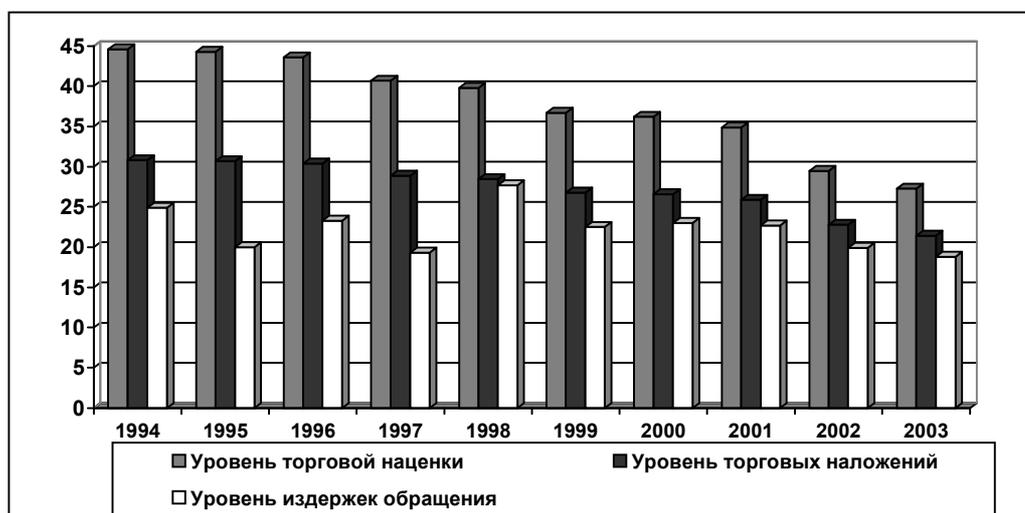


Рисунок 1 – Динамика уровня наценки, уровня торговых наложений и уровня издержек обращения аптек, %

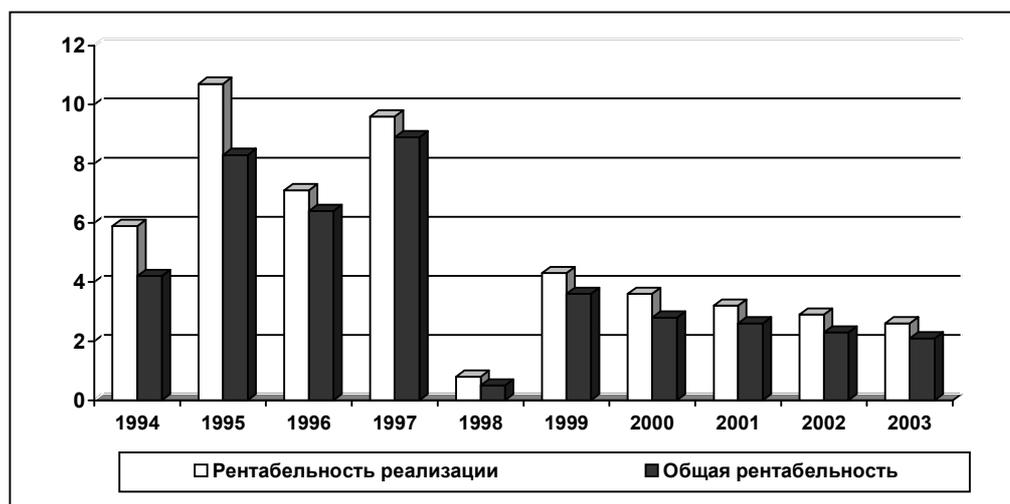


Рисунок 2 – Динамика рентабельности реализации и общей рентабельности аптек, %

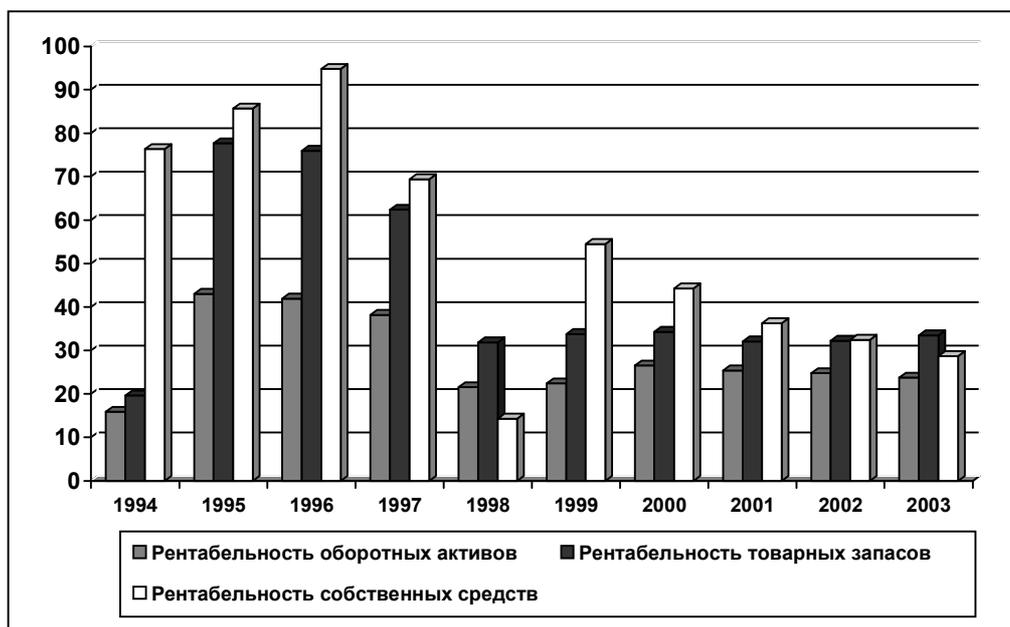


Рисунок 3 – Динамика рентабельности оборотных активов, товарных запасов и собственных средств аптек, %

Средний уровень издержек обращения находился в диапазоне 18,8-27,7%, при этом своего максимального значения он достигал в кризисном 1998 г. В пост кризисный период показатель имел явную тенденцию к снижению, что свидетельствует об увеличении внимания аптек к вопросам управления затратами.

Динамика средних показателей рентабельности реализации и общей рентабельности аптек имели одинаковую тенденцию. До кризисного 1998 г. их значения колебались в пределах 5,9-10,7% и 4,2-8,9% соответственно. В 1998 г. их значения были минимальными: 0,8 и 0,5% соответственно. А с 1999 г. значения показателей систематически снижались: с 4,3 до 2,6% и с 3,6 до 2,1% соответственно.

Изучение показателей рентабельности оборотных активов, товарных запасов и собственных средств аптек показало, что если до 1998 г. их средние значения были подвержены существенным колебаниям, то в 1998 г. они все имели минимальные значения. С 1999 г. тенденции изменения данных показателей несколько различаются: рентабельность собственных средств аптек снижается с 54,5 до 28,7%, а рентабельность товарных запасов и оборотных активов стабилизируются в пределах 32,1-33,8% и 22,4-26,6% соответственно. Относительная стабилизация показателей рентабельности товарных запасов и оборотных активов свидетельствует о том, что руководители аптек стали уделять больше внимания проблемам управления оборотными средствами.

Оценка степени влияния факторных признаков (уровня торговой наценки и уровня издержек обращения и др.) на показатели рентабельности аптек проводилась с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием программы *Excel 2000*.

Значимость полученных значений коэффициента корреляции ( $r$ ) оценивалась путём сравнения экспериментального значения критерия с критическим. Экспериментальное значение критерия ( $t_{\text{эсп.}}$ ) находилось по формуле [1]:

$$t_{\text{эсп}} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (1)$$

где  $n$  – объём выборки.

Критическое значение критерия ( $t_{\text{крит.}}$ ) определялось по таблице критических значений Стьюдента при уровне значимости  $p=0,05$  и числе степеней свободы  $f=n-2$ .

В результате проведённого анализа нами было получено следующее уравнение регрессии, описывающее зависимость между общей рентабельностью аптек, уровнем торговой наценки и уровнем издержек обращения:

$$Y=6,341607+0,451108 \times X_1 -0,86472 \times X_2 \quad (2)$$

где  $Y$  – общая рентабельность, %;  $X_1$  – уровень торговой наценки, %;  $X_2$  – уровень издержек обращения, %; 0,451108 и 0,86472 – коэффициенты уравнения регрессии, показывающие, насколько в среднем изменяется величина общей рентабельности аптек при изменении факторного признака (уровня торговой наценки и уровня издержек обращения) на единицу; 6,341607 – постоянный коэффициент, характеризующий влияние прочих факторов на величину общей рентабельности (сальдо прочих доходов и расходов аптек).

Коэффициент множественной корреляции для данного уравнения составил 0,983331, что при уровне значимости 0,05 свидетельствует о существенной действительной связи. Отклонение показателей общей рентабельности аптек, рассчитанных по данному уравнению, от фактических показателей в посткризисный период составило 0,01-0,89%, что также свидетельствует о достаточной точности полученного уравнения. Из уравнения регрессии следует, что общая рентабельность прямо пропорциональна уровню торговой наценки и обратно пропорциональна уровню издержек обращения. Значения коэффициентов перед данными факторными признаками свидетельствуют о том, что на величину рентабельности уровень издержек обращения (коэффициент равен -0,86472) влияет значительно сильнее, чем уровень торговой наценки (коэффициент равен 0,451108).

Таким образом, по результатам проведённых исследований было получено уравнение регрессии, из которого следует, что в настоящее время влияние затрат на финансовые результаты деятельности аптек является определяющим. Следовательно, руководителям аптечных организаций для целей максимизации прибыли и рентабельности необходимо уделять пристальное внимание вопросам оптимизации издержек и снижения их уровня. Одним из эффективных инструментов сокращения затрат, исключения непроизводительных потерь ресурсов и повышения производительности является логистический подход к постановке системы управления, основанный на построении и постоянной оптимизации логистической системы внутренних процессов, функций и операций аптек.

#### **Библиографический список**

1. Ефимова, М.Р. *Общая теория статистики: Учебник / Ефимова М.Р., Петрова Е.В., Румянцев В.Н. – М.: ИНФРА-М, 1998. – 416 с.*

УДК 614.27:616.34:658.6(470.638)

**А.Е. Трофименко, Т.И. Кабакова, Н.И. Ивенский**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Ставропольская государственная медицинская академия, г. Ставрополь

### **Состояние локального рынка парафармацевтических товаров для стоматологии**

Здоровые зубы выполняют три основные функции, способствующие поддержанию высокого качества жизни: определяют качество питания, играют эстетическую роль и являются символом благополучия. Основными причинами утраты человеком в течение жизни естественных зубов являются кариес зубов, его осложнения и заболевания пародонта [1,2,3].

Особенностью терапии пародонтита является то, что данное заболевание практически не излечивается современными методами, удаётся лишь замедлить и приостановить процесс. Поэтому важнейшее значение приобретает профилактика стоматологических заболеваний.

Целью исследования было изучение рынка средств для ухода за полостью рта. Базой исследования явились 33 аптеки готовых лекарственных средств Кавказских Минеральных Вод (КМВ).

По данным литературы, прайс-листов поставщиков парафармацевтических товаров в аптечную сеть КМВ и при анализе фактического ассортимента в предприятиях розничного звена установлено, что на сегодняшний день имеется значительный ассортимент различных средств гигиены полости рта. Одних только зубных паст на рынке представлено более семисот видов, а также большое количество зубных щеток, ополаскивателей, зубных нитей и других парафармацевтических товаров. В западных государствах такого многообразия нет. Данная группа товаров представлена несколькими мировыми брендами: “Blend-a-Med”, “Colgate”, “Aquafresh”, “Reach”, “Silka”, которые предлагают продукцию для различных сегментов рынка. Представленные на российском рынке средства для ухода за полостью рта значительно отличаются по цене друг от друга. Однако, не каждый потребитель способен понять, чем обусловлена такая разница в их стоимости. При таком обилии выбора и недобросовестной рекламе потребитель затрудняется в правильном выборе средств гигиены полости рта.

Для выявления потребительских предпочтений парафармацевтических товаров для стоматологии, а также степени информированности и общей культуры гигиены полости рта, был проведён социологический опрос населения городов-курортов Ессентуки, Пятигорска и Кисловодска. Была составлена анкета, содержащая несколько блоков вопросов. Всего было заполнено 627 анкет.

В опросе участвовали 44,4% мужчин и 55,6% женщин. По возрастному составу респонденты распределились следующим образом: опрошенных в возрасте до 20 лет было 11%, от 21 до 35 лет – 35,6%, от 36 до 60 лет – 38,2% и старше 60 лет – 15,1%. Анкету заполнили представители всех социальных групп населения, так, рабочих было 9,3%, служащих – 48%, пенсионеров – 12%, в опросе также участвовали студенты. По среднему доходу респонденты распределились следующим образом: доход меньше 1500 руб. в месяц имеют 9%, от 1501 до 3000 руб. – 41,7%, от 3001 до 6000 руб. – 43,3%. Доход от 6001 до 10000 руб. имеют 4,5% опрошенных, а доход выше 10000 руб. только 1,5% населения.

Анализ анкет показал, что большинство опрошенных чистят зубы два раза в день (67,6%). Но стоматологи рекомендуют чистить зубы каждый раз после еды. Таких респондентов всего 8,5%. Один раз чистят зубы 18,3% опрошенных, что недостаточно для поддержания гигиены полости рта на нужном уровне. Остальное население (5,6%) чистят зубы нерегулярно.

Важным является состояние щетины зубной щетки. Со временем щетина под действием механических и химических влияний теряет свои свойства и, как следствие, снижается качество очистки. Большинство стоматологов рекомендует менять зубную щетку раз в два месяца. В настоящее время на фармацевтическом рынке КМВ появились зубные щетки со специальными индикаторами, по которым легко можно определить, когда такая щетка подлежит замене. Один раз в два месяца меняют зубную щетку 26,8% опрошенных, раз в три месяца – 33,8%, пользуются дольше трёх месяцев – 39,4%.

Следует отметить, что 24% опрошенных не имеют предпочтений при выборе зубной щетки. При этом 11,3% респондентов затруднилось ответить на вопрос о степени жёсткости щетины зубной щетки. Наиболее распространёнными являются зубные щетки со средней жёсткостью. Ими пользуются 62% опрошенных. «Мягкие» используют 22,5% респондентов, а «Жесткие» предпочитают 4,2%. Наибольшей популярностью среди населения КМВ пользуются зубные щетки фирмы «Colgate», которые приобретают 39,3% опрошенных, «Oral-Be» – 19%, «Blend-a-med» – 13,9%, «Руч» – 2,5%, «Астера» – 1,3%.

При выборе зубных паст предпочтения респондентов распределились следующим образом: «Colgate» – 33,7%, «Blend-a-med» – 25%, «Фтородент» – 7,7%, «Лакалут» – 6,7%, «Аквафреш» – 6,7%, «Пародонтол» – 6,7%, «32 Норма» – 3,8%, «Знахарь» – 3,8%, «ПрезиДент» – 1,9% и др. Нами установлено, что освежающими пастами пользуются 10,5% респондентов, противокариозными – 13,4%, отбеливающими – 19%, противовоспалительными – 17,1%, снижающими образование зубного камня – 5,7%, уменьшающую чувствительность – 4,8%.

При реализации парафармацевтических товаров для стоматологии большое значение имеет снабжение потребителей достоверной информацией. Однако многие производители в рекламе своего товара не указывают о предосторожностях. Так, длительное применение паст с антибактериальными веществами (триклозан, хлоргексидин) может привести к нарушению состава нормальной микрофлоры полости рта. Вместе с тем, об этом не знают 33,8% опрошенных.

Культуру гигиены зубов необходимо прививать с детства, помимо этого детям нужно применять более мягкие щетки и меньшие по размеру, а зубные пасты должны содержать меньшее количество действующих веществ. Только 68% респондентов покупают для детей специальные детские щетки и пасты, что явно недостаточно и только 61% родителей следят за тем, правильно ли их дети чистят зубы.

В последнее время на фармацевтическом рынке КМВ появилось большое количество ополаскивателей, бальзамов, эликсиров. Они достаточно эффективны для профилактики многих стоматологических заболеваний, но анкетный опрос выявил недостаточную мотивацию у людей на покупку данной группы товаров. Знают о них, но не пользуются более половины опрошенных (50,5%), используют от случая к случаю – 30,5%, постоянно пользуются только 19% населения.

Большая часть опрошенных приобретает средства гигиены полости рта в магазинах (72%). Лишь 18,7% респондентов всегда покупают стоматологические товары в аптеке. В данной ситуации население лишено грамотной консультации при покупке средств гигиены полости рта. Причём при покупке респонденты в основном руководствуются собственным опытом (61,3%) и лишь 14% рекомендациям стоматолога, что явно недостаточно.

Респонденты отметили, что стоматологи рекомендуют средства гигиены полости рта только в 21,7% случаев. Ряд посетителей стоматологических поликлиник (21,7%) обращаются к врачам-стоматологам с просьбой о рекомендации по правильному выбору парафармацевтических товаров. Остальная часть населения средства гигиены полости рта приобретает под воздействием телевизионной рекламы (8,5%) или спонтанно с учётом внешнего вида и стоимости.

Таким образом, проведённое исследование свидетельствует, что население КМВ недостаточно информировано при выборе средств гигиены для полости рта, нуждается в грамотных консультациях специалистов-стоматологов и провизоров аптек. Результаты исследования положены в основу разработки методических рекомендаций по совершенствованию информационно-справочной работы и обеспечению населения парафармацевтическими товарами для стоматологии.

**Библиографический список**

1. Алимский, А.В. Качественные показатели в стоматологии: действительно ли они отражают качество? / А.В. Алимский // *Новое в стоматологии*. - 1998. - № 7. - С. 3-5.
2. Борисова, Е.Н. Факторы риска и частота утраты зубов у лиц, пожилого и старческого возраста / Е.Н. Борисова // *Стоматология*. - 2000. - Т. 79, № 2. - С. 51-54.
3. Леонтьев, В.К. Здоровые зубы и качество жизни / В.К. Леонтьев // *Стоматология*. - 2000. - Т. 79, № 5. - С. 10-13.

УДК 615.12:17.022.1]:339.138

**Б.А. Тхориков, Н.Б. Дремова**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Исследование, анализ и оценка имиджа фармацевтических предприятий**

При интенсивном развитии отечественного фармацевтического рынка и его всеобщей стандартизации к числу факторов конкурентной борьбы фармацевтических предприятий (ФП) добавился ещё один – позитивное отношение контрагентов к деятельности ФП, которое формируется с помощью маркетинговых методов и методов *Public relation (PR)*. Однако зачастую применение данных методов на практике сводится к бессистемному и стереотипному копированию наиболее удачных из них, и, главное, направленных на одного или нескольких контрагентов ФП. Для успешного функционирования на современном рынке необходимо проводить долговременную комплексную работу по созданию такого фирменного образа, имиджа, который «понравился» бы всей контактной аудитории фармацевтического предприятия.

Целью данной работы является разработка концепции и методических подходов к исследованию, анализу и оценке имиджа ФП.

Учитывая специфичность сферы здравоохранения и неразрывность связей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и ФП, нами сформировано детализированное определение имиджа, одновременно подходящие для ЛПУ и ФП, в частности – это отношение субъектов, непосредственно участвующих, контролирующих или использующих результаты деятельности ЛПУ или ФП, к процессу планирования, организации и выполнению целей, миссии и функций лечебно-профилактического учреждения или фармацевтического предприятия.

Субъектами фармацевтического предприятия являются: персонал, потребители, деловые партнёры, государственные структуры и общественность. Каждый из них использует свои критерии в оценке деятельности ФП и формирует свой имидж.

Таким образом, совокупный имидж ФП складывается из отдельных блоков, в т.ч. имиджа у потребителей, внутреннего имиджа (персонал), бизнес-имиджа (деловые партнеры), имиджа у государственных структур и социального имиджа (общественность). Такой подход позволяет дифференцировать деятельность ФП по субъектам, на которых она направлена, определить конкретные потребности каждого из них, путём первоначально исследования и корректировать свою работу согласно изменяющимся предпочтениям контрагентов, благодаря установлению обратной связи с каждым блоком имиджа.

На рис. 1 представлена концепция исследования, оценки и формирования имиджа ФП. Исследование имиджа проводится с использованием социологических методов, в т.ч. анкетирования и интервьюирования. При этом целесообразно создавать в анкете раздел вопросов, посвящённых проблеме, оценка состояния которой в настоящем необходима для предупреждения негативных последствий в будущем, что в PR называется управление событиями (например, оценка потребителями фирменного бренда, оценка сотрудниками системы стимулирования, оценка клиентами системы дисконтных скидок т.д.).

Обработка и анализ материалов исследования осуществляются с помощью комбинированного применения метода группировок, SWOT-анализа, корреляционного, факторного, структурного анализов и вариационной статистики. Ответы на вопросы должны представлять собой 5-ти балльную оценочную шкалу, благодаря чему достигается, во-первых, возможность количественной оценки отдельных блоков имиджа и имиджа в целом; во-вторых, выявление негативных факторов (получивших оценку 2,7 балла и ниже), требующих оперативного решения; и, в-третьих, наблюдение за динамикой изменения имиджа при внедрении мероприятий, направленных на его развитие.

После обработки и анализа результатов исследования можно на стадии планирования программы по формированию имиджа оптимально распределить ресурсы ФП для достижения максимального эффекта в виде полной удовлетворенности работой фармацевтического предприятия заинтересованных субъектов. При этом планирование программы и её коммуникация производятся на основе модифицированных в соответствии с медицинской этикой технологий PR.

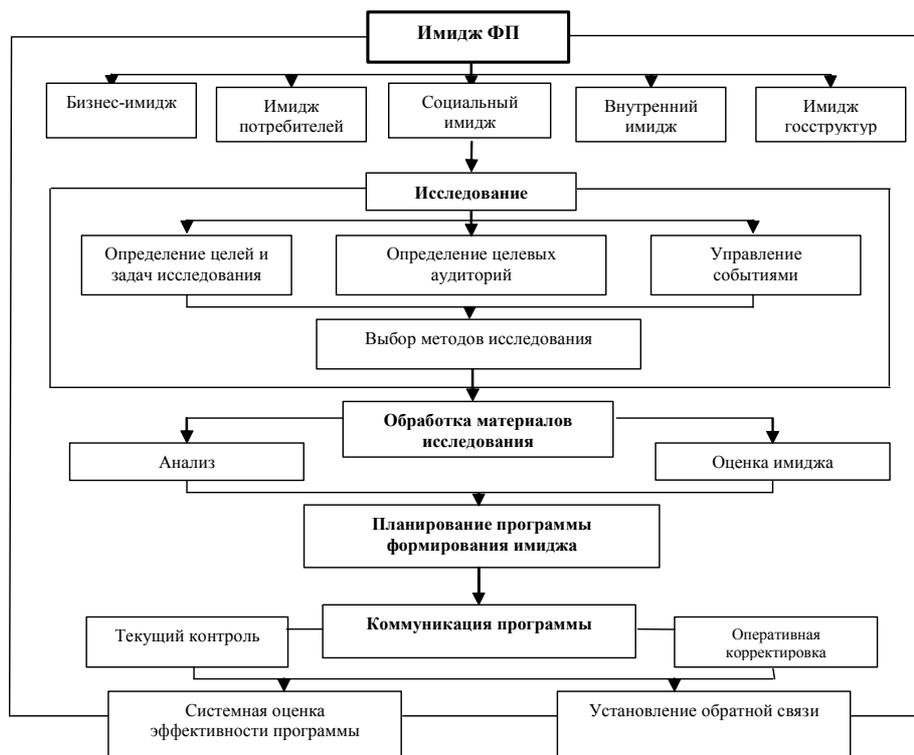


Рисунок 1 – Концепция исследования, оценки и формирования имиджа фармацевтического предприятия

Таким образом, изучение состояния имиджа, определение слабых звеньев в работе и детальный анализ потребностей контрагентов, позволяет ФП создать гибкую и действенную систему по формированию и управлению собственным имиджем.

УДК 615.1

**Л.В. Устинова, А.В. Гришин**

МУП «Аптека № 91», г. Владивосток

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

### **Внедрение стандартов обслуживания как фактор повышения конкурентоспособности аптечных предприятий**

Актуальность задачи по развитию системы контроля качества и стандартизации фармацевтической деятельности обусловлена двумя важными аспектами. С одной стороны, высок уровень фальсифицированной продукции аптечного ассортимента, с другой стороны, на повестку дня современного фармацевтического бизнеса встаёт необходимость создания стандартов качественного обслуживания клиентов и внедрения максимальной клиентоориентированности аптечных предприятий.

Ориентация на клиента и его удовлетворённость становится ключевым фактором успеха современного аптечного предприятия, стремящегося к получению устойчивых конкурентных преимуществ на фармацевтическом рынке.

Понятие «*качество обслуживания*» на современном этапе становится тесно связанным с понятием «*ожидания клиента*». Процесс поддержания связей аптеки с клиентом обеспечивает предприятию значительный экономический успех благодаря регулярным покупкам и положительным отзывам.

Исходя из этого посыла, формируются новые требования к организации работы аптеки с потребителем. Реализация задачи по измерению степени удовлетворенности клиентов позволяет вскрыть связи между ожида-

ниями клиента, его удовлетворённостью и лояльностью к аптеке, выявить факторы, необходимые для повышения качества услуг, достичь успеха в повышении конкурентоспособности.

Под конкурентоспособностью предприятия мы понимаем способность создавать такое превосходство над конкурентами, которое позволяет достичь поставленных целей. В связи с этим наши исследования преследовали цель – обеспечить лидерство аптечному предприятию в качестве обслуживания, что предполагало выявление условий для удовлетворения требований клиентов, превосходящих их ожидания. При этом стандарты качественного обслуживания – это инструмент, позволяющий детально прописать порядок действий персонала при обслуживании клиентов.

Разработка и внедрение стандартов качества обслуживания проходила в 6 этапов. *Этап 1 «Разработка концепции»* предусматривал определение цели, формирование системного подхода, определение структуры и задач стандарта. *Этап 2 «Определение требований стандарта»* был связан с выявлением целевых клиентов аптеки, их потребностей, уровня их ожиданий в отношении качества обслуживания и исследованием ситуаций взаимодействия с клиентом, которые будут регламентироваться. *Этап 3 «Проектирование стандартов»* предполагал обсуждение проекта регламента с персоналом аптеки с целью обеспечения наиболее безболезненного его внедрения и координации взаимосвязей различных стандартов. *Этап 4 «Разработка стандартов»* был связан с разработкой конкретных норм и требований, предъявляемых к поведению сотрудников в процессе обслуживания клиентов, и описанием моделей поведения в различных ситуациях. *Этап 5 «Внедрение»* предполагал оформление и утверждение стандартов, обеспечение ими персонала для детального ознакомления, обучения, информирование сотрудников о начале введения стандартов. *Этап 6 «Введение в действие»* был связан с началом использования стандартов качества обслуживания и с процессом контроля за их исполнением. Завершающий этап внедрения стандартов предусматривал введение мотивационной системы качества работы персонала и оценки качества его деятельности, а также системы обучения до достижения необходимого уровня компетенций.

Для обеспечения качественного обслуживания клиентов было разработано и внедрено семь ключевых стандартов: стандарт внешнего вида сотрудника; стандарт приветствия клиента; стандарт организации продажи; стандарт навигатора; стандарт работы с возражениями; стандарт завершения покупки; ограничительные стандарты.

Контроль за соблюдением стандартов проводился методом социологического, прямого наблюдения с помощью активного и пассивного слушания в рамках методики *“Mystery Shopping”*, предусматривающей:

- обследование анонимными покупателями – 3 раза в месяц, 3 месяца;
- оценку с помощью аналитиков-экспертов – 7 визитов в месяц, 3 месяца;
- опрос 75 посетителей в течение месяца, 3 месяца.

Оценка проводилась по пяти параметрам: степень клиентоориентированности; уровень профессионализма; уровень коммуникативных навыков; уровень позитивного отношения; нацеленность на результат.

По результатам обследования до введения стандартов составлялась модель компетенций сотрудника согласно профилю должности, и выставлялась интегрированная оценка (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты оценки качества обслуживания клиентов сотрудниками аптеки, январь 2005 г.**

Стандарт / Сотрудник	1	2	...	9	10	11
Стандарт внешнего вида	100	100	...	100	100	100
Стандарт приветствия	100	98	...	93	100	100
Стандарт организации продажи	50	64	...	55	50	55
Стандарт работы с возражениями	0	0	...	0	0	8
Стандарт завершения продажи	61	56	...	67	69	77
Ограничительные стандарты	100	98	...	96	100	89
Стандарт при запросе отсутствующего товара	6	5	...	12	25	3
Средний балл за месяц	6,32	6,74	...	6,53	6,74	6,87

В результате по предварительным оценкам можно судить о неподготовленности практически всех сотрудников к работе с возражениями клиента и в случае отсутствия необходимого клиенту товара. Недостаточно высокие показатели были отмечены и на этапах организации продажи и завершении покупки.

По итогам предварительного тестирования сотрудников была реализована обучающая программа подготовки их к бизнес-ответственности, готовности обучаться и принимать изменения через освоение новых форм поведения, регламентированных стандартами качества обслуживания клиентов.

Ключевым вопросом образовательной программы и последующего тренинга было осознание сотрудниками аптеки, что они не «мастера продаж», и им необходимо существенным образом повышать квалификацию в области клиентоориентированности. В качестве целевых функций принимаемой аптекой клиентоориентированной стратегии определялась установка: *«Если мы хотим привлечь больше клиентов и удерживать имею-*

щихся, мы должны давать им всё больше оснований иметь дело с нами. Мы должны генерировать новые идеи и улучшать имеющиеся. Это означает, что мы должны установить высокие стандарты для самих себя и постоянно превышать их»; «Если вы не становитесь лучше, то вы становитесь хуже. Надо постоянно улучшать свои показатели – это абсолютно необходимо, если вы намерены превосходить конкурентов».

Итогом клиентоориентированной образовательной программы для сотрудников аптеки стал рост индекса удовлетворённости клиентов качеством обслуживания (рис. 1).

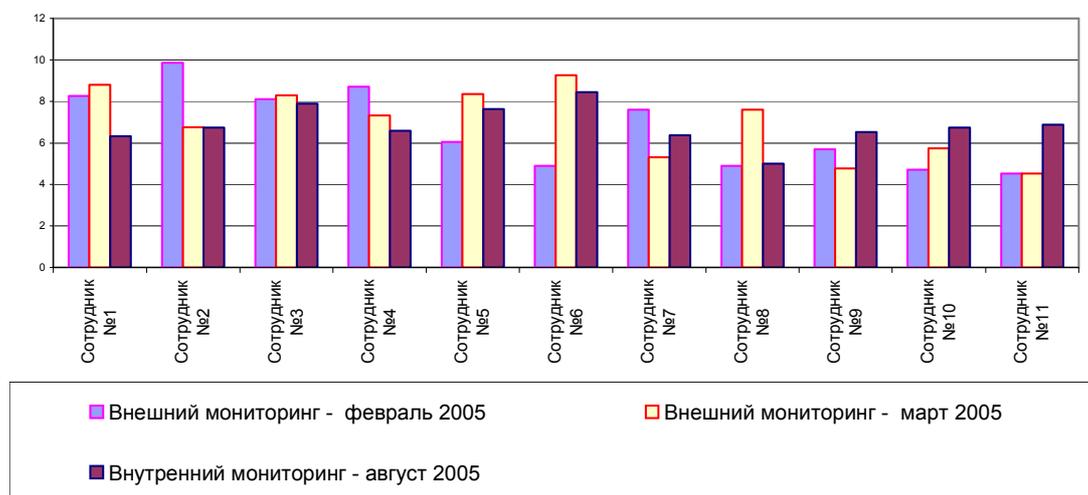


Рисунок 1 – Результаты динамики комплексной оценки индекса удовлетворённости клиентов аптеки, февраль-август 2005 г.

Согласно представленным показателям, в результате внедрения клиентоориентированной стратегии в деятельность аптеки индекс удовлетворённости клиентов возрос на 20%. В результате анализа процесса внедрения стандартов качества обслуживания клиентов были выявлены психологические ограничения у некоторых сотрудников, не позволяющие их использовать в процессе реализации клиентоориентированной стратегии. Таким образом, процесс внедрения стандартов качества обслуживания можно рассматривать как эффективный механизм формирования конкурентных преимуществ аптечного предприятия.

УДК 615.1

**Л.В. Устинова, А.В. Гришин**

МУП «Аптека № 91», г. Владивосток

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

### Основные направления поиска резервов повышения эффективности фармацевтической деятельности

В условиях рыночной экономики появилась необходимость реформирования системы лекарственного обеспечения как неотъемлемой части структуры здравоохранения Российской Федерации. Однако процесс преобразования невозможен без представления реальной картины лекарственной помощи населению с целью определения потенциальных резервов этого процесса.

С экономической точки зрения различают два понятия резервов: резервные запасы, наличие которых необходимо для непрерывной планомерной деятельности и резервы как ещё не использованные возможности роста с целью улучшения качественных и количественных показателей. Классификация резервов возможна по разным признакам, но любая классификация должна облегчать поиск этих резервов. С точки зрения использования производственных и финансовых ресурсов резервы можно разделить на две группы: экстенсивные и интенсивные.

Экстенсивное использование ресурсов и экстенсивное развитие ориентируются на вовлечение в производство дополнительных ресурсов. Интенсивное использование ресурсов основывается на том, чтобы результаты

производства росли быстрее, чем затраты на него; вовлекая в производство сравнительно меньше ресурсов, можно было бы добиться больших результатов.

Так как в реальной действительности чисто интенсивного или чисто экстенсивного типа развития быть не может, то целесообразно говорить о преимущественно экстенсивном или преимущественно интенсивном типе развития. Определённый рост эффективности деятельности может иметь место и при преимущественно экстенсивном типе развития, но возможность обеспечить неуклонный рост с достаточно высокими темпами экономической эффективности производства даёт только переход к преимущественно интенсивному типу развития.

Рассмотрим эти особенности на примере региональной системы организации лекарственной помощи населению. Многие факторы, влияющие на данную систему, не несут в себе резервного потенциала, это так называемые внешнеэкономические и социально-демографические факторы, изменить которые исследуемая система не в силах. К таким факторам относится численность населения, его платёжеспособный спрос, расходы на здравоохранение области, количество граждан, получающих льготную лекарственную помощь, уровень заболеваемости и т.п. Резервы повышения эффективности деятельности системы организации лекарственной помощи следует искать во внутренних факторах, изменение которых обязательно повлечёт за собой изменения всей системы лекарственного обеспечения населения на уровне региона.

К показателям экстенсивности развития относятся количественные показатели использования ресурсов:

- число фармацевтических организаций, в том числе оптовой и розничной структуры, число фармацевтических предприятий, занятых производством лекарственных средств, доля аптек, занятых производством экстенсивных лекарственных средств, а также обслуживающих население по льготной и бесплатной рецептуре;
- численность фармацевтического персонала;
- объём фармацевтического рынка.

Показатели интенсивности развития – качественные показатели использования ресурсов:

- обеспечение высокого качества лекарственной помощи – снижение числа фальсифицированной и забракованной продукции, а также снижение числа случаев лишения или приостановления действия лицензии на право заниматься фармацевтической деятельностью;
- расширение диапазона ассортимента лекарственных средств как оптовых, так и розничных фармацевтических организаций;
- повышение квалификации фармацевтического персонала – увеличение числа фармацевтических работников с высшим образованием, исключение случаев привлечения к работе в аптечных организациях лиц, не имеющих фармацевтического образования;
- рост потребления лекарственных средств населением – увеличение таких показателей, как потребление лекарственных средств по льготным рецептам на одного человека в год; число лекарственных средств, реализованных на одного больного в лечебном учреждении в год;
- внедрение информационных технологий в фармацевтические организации, в том числе компьютерных технологий в комплексе с современными электронными средствами связи;
- улучшение показателей финансово-хозяйственной деятельности фармацевтических организаций, таких, как производительность труда, уровень деловой активности, уровень финансовой устойчивости, и т.п.

Необходимо отметить так же, что конечные результаты деятельности системы лекарственной помощи населению складываются под воздействием как интенсивных, так и экстенсивных факторов, как качественных, так и количественных показателей использования ресурсов.

Данный подход к классификации факторов занимает важное место в оценке эффективности деятельности региональной системы фармацевтической помощи. С помощью выделения показателей экстенсивного и интенсивного развития целесообразно планировать процесс поиска и мобилизации резервов, т.е. формируются планы организационно-технических мероприятий по выявлению и использованию ресурсов с целью повышения эффективности деятельности системы организации лекарственной помощи населению. Так же по динамике изменения этих показателей можно охарактеризовать эффективность внедрения той или иной стратегии реформирования системы лекарственного обеспечения, как на уровне отдельного аптечного предприятия, так и на уровне региона в целом.

УДК 061.66:615.15:614.27

Е.А. Федина

Российский университет Дружбы Народов, г. Москва

### Разработка документов для расширения номенклатуры фармацевтических специальностей

Фармацевтические информационно-консультационные услуги (ФИКУ) в системе самопомощи и самопрофилактики являются одним из видов фармацевтических услуг, которые направлены на предоставление качественной фармацевтической помощи пациенту/посетителю аптеки при наиболее распространённых симптомах, недомоганиях и др. причинах обращения, а также на формирование здорового образа жизни, профилактику заболеваний, санитарно-просветительскую работу среди населения.

Оказание такого рода услуг, по нашему мнению, должно входить в обязанности специалиста в области фармацевтической информатики и информатии при назначении его на соответствующую должность в аптеке, а именно должность провизора-консультанта [1].

В связи с актуализацией подготовки таких специалистов через систему получения высшего фармацевтического образования, унификации требований к их профессиональным знаниям и умениям, организации и оптимизации их работы необходимо было сформулировать соответствующие квалификационные требования. Для этого провели изучение содержания труда фармацевтических работников в системе безрецептурного отпуска, а также моделирование ситуаций оказания ФИКУ.

Изучение содержания труда проводилось методом непосредственного наблюдения в залах обслуживания населения аптек разных городов России, а также анкетированием слушателей сертификационных циклов и участников тренингов компании «Аптека-Холдинг».

Результаты проделанной работы позволили сделать вывод о том, что от выполнения прямых обязанностей (оказания информационно-консультационных услуг) фармацевтических работников отвлекают обязанности отвечать на телефонные звонки, по пополнению товарных запасов, оформлению витрин, учёту дефектуры; работа с деньгами, кассовыми аппаратами; оформление документов и т.д.

Согласно данных опроса 682 фармспециалистов, работающих в системе безрецептурного отпуска, испытывают трудности при общении с пациентами 25,8% специалистов, особенно при общении с пожилыми людьми, людьми с умственными отклонениями; людьми, проявляющими грубость и пренебрежительное отношение к фармработнику. Осознают недостаточность своих знаний для работы в системе самопомощи и самопрофилактики, в т.ч. безрецептурного отпуска, 22,6% респондентов. В то же время, 81,3% респондентов сознались, что иногда у них возникают трудности при оказании консультаций по поводу применения (использования) лекарственных средств. Более 50% опрошенных подтвердили, что испытывают трудности, оказывая консультации по компрессионным медицинским изделиям; 31% – испытывают затруднения в тех случаях, когда приходится консультировать по средствам измерения давления; 68,5% – не могут оказывать консультации по средствам лечебной косметики.

Специалисты отмечали, что испытывают недостаточность знаний фармакологии, психологии общения, соответствующих нормативно-правовых документов, а также высказывали пожелания о необходимости стажировки в показательных аптечных предприятиях, проходить тренинги по психологии общения, обслуживанию пациентов, умению противостоять стрессу.

Более 60% специалистов отмечали необходимость создания соответствующих условий для их работы, а именно 8-ми часовой рабочий день (т.к. режим работы два дня через два не позволяет восстановить морально-психическое равновесие), обеспечения спецодеждой, здорового психологического климата в коллективе, системы мотивации персонала.

При разработке квалификационных требований к провизору-консультанту, исходя из целей и задач профессионального назначения такого специалиста, необходимых знаний и умений для осуществления соответствующих функций, необходимых условий для работы провизора-консультанта, нами были учтены результаты проведённых исследований.

Квалификационные требования явились основой при подготовке пакета документов о провизоре-консультанте: *Положения; квалификационной характеристики; типовой должностной инструкции*; а также позволили определить содержание обучения провизора-консультанта.

#### Библиографический список

1. Федина, Е.А. Расширение номенклатуры фармацевтических специальностей / Е.А. Федина // Фармация. - 2004. - № 5. - С. 43-45.

УДК 614.27-06:339.137]001(571.6)

Г.А. Федоренко, Д.А. Жиденко

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### Структура фармацевтической организации как элемент конкурентной борьбы

Существование фармацевтической организации, в условиях ужесточения конкурентной борьбы, не возможно без, соответствующей времени, организационной структуры. Оптимально выстроенная структура позволяет компании наиболее полно реализовать избранную стратегию развития, и тем самым в полной мере использовать имеющиеся конкурентные преимущества.

Целью настоящего исследования явилось проведение анализа сложившихся организационных структур фармацевтических организаций и оценка их эффективности, с позиции конкурентоспособности. Исследованиями были охвачены 30 аптечных учреждений Дальневосточного Федерального округа, различных форм собственности.

Анализ показал, что большинство государственных, муниципальных и негосударственных аптечных учреждений используют линейные оргструктуры – жёсткие структуры, характеризующиеся линейными связями, отражающими движение управленческих решений и информации между, так называемыми, линейными руководителями. Такой тип структуры не позволяет организации адекватно и быстро реагировать на изменения внешней и внутренней среды, ведь слишком «жесткая» организация, не имеющая гибкости, не является стабильной: она оказывается «хрупкой», что, в свою очередь, снижает её конкурентоспособность.

Меняющаяся ситуация на фармацевтическом рынке требует структур иного плана – более надёжных, более экономических, более гибких и чувствительных к динамичным изменениям внешней среды.

Небольшая часть фармацевтических организаций, переоценив своё стратегическое направление, начали реформирование своих прежних структур. Так, следующим этапом преобразования оргструктур явилось создание линейно-функциональной структуры. Функциональный элемент новой структуры позволил разгрузить руководителей вышестоящих уровней, обеспечить оперативность коммуникаций, улучшить профессиональный уровень подготовки решений и усилить контролинг на предприятии.

Надо отметить, что трансформация организационной структуры – процесс довольно длительный, ведь слишком быстрый процесс может привести к разрыву привычных связей между подразделениями, следовательно, и к потере аккумулированного опыта. Это неизбежно ведёт к снижению эффективности работы предприятия.

По результатам проведённого исследования можно сказать, что лишь единицы фармацевтических организаций начали процесс преобразования структуры задолго до наступления кризисной ситуации. Методом «проб и ошибок» такие организации получили оптимальные организационные структуры, представляющие симбиоз нескольких оргструктур. Так, линейная структура плавно эволюционировала в линейно-функциональную, к которой добавилась матричная структура.

Матричная структура представляет собой современный эффективный тип организационной структуры управления, построенный на принципе двойного подчинения исполнителей: с одной стороны, непосредственному руководителю функциональной службы, с другой – руководителю проекта (целевой программы). Данная структура формируется, как правило, на временной основе для решения целевых программ и позволяет достаточно гибко реагировать на изменения конкурентной среды.

Особенностью реструктуризации некоторых аптечных учреждений, является использование в перепроектировании приёмов и методов реинжиниринга бизнес-процессов. Реинжиниринг – есть фундаментальное переосмысление и радикальное перепроектирование бизнес-процессов для достижения существенных улучшений в таких ключевых для современного бизнеса показателях результативности, как затраты, качество, уровень обслуживания и оперативность.

Структурный анализ бизнес-процессов помог, используя схемы информационных и ресурсных потоков, определить наиболее эффективные пути достижения целевых задач аптеки. По существу, он стал основой кардинального реформирования организационной структуры.

Структура опирающаяся на бизнес-процессы, позволяет избежать использования традиционных иерархических структур путём создания рабочих команд, ориентированных и отвечающих за весь процесс, а не за отдельную его часть, относящуюся к их отдельной технической специализации. При этом организационная структура изменяется в сторону упрощения. Такое нововведение позволяет повысить оперативность, резко сократить затраты на сбор и обработку необходимой для работы информации. Оперативность менеджмент-коммуникаций значительно повышает эффективность управленческих решений.

В настоящее время модель оптимальной организационной структуры можно построить с помощью информационных технологий таких, как методология функционального моделирования, которая позволяет описать бизнес-процесс в виде иерархической системы взаимосвязанных функций. Методология является частью реинжиниринга бизнес-процессов. Построение такой модели позволяет выявить простаивающие, дублирующие, из-

быточные, неэффективные и прочие элементы системы. Модель даёт целостное представление о работе системы и взаимосвязи её элементов.

Как известно, организационная структура взаимосвязана со стратегией и стратегической ориентацией предприятия. Так, анализ показал, большая часть аптечных организаций придерживаются стратегии выживания, не обладающей какой-либо стабильной ориентацией. Поэтому для этих аптечных учреждений свойственны примитивные, не удовлетворяющие требованиям рынка структуры. Такие организации не способны гибко реагировать на действия конкурентов.

Таким образом, анализ организационных структур, в условиях динамично развивающегося фармацевтического рынка, показал их несовершенство и необходимость в реструктуризации. Изменения внешней и внутренней среды, воздействующей на предприятия, требует постоянной работы по созданию более надёжных, гибких и экономичных организационных структур. Процесс трансформации организационной структуры должен быть планомерным, но динамичным, промедление в реформах усугубляет положение предприятия.

УДК 615.225.2:614.27(571.6)-001"450.4"2000-2004

Г.А. Федоренко, П.А. Осипов

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### Исследование ассортимента лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии в аптеках Дальневосточного региона

Заболевания системы кровообращения занимают около 15% и стоят на втором месте после болезней органов дыхания в структуре заболеваемости населения РФ. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее частых хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, легко распознаваемое и поддающееся эффективному лечению. В то же время, АГ является наиболее значительной неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Так, по данным центров по борьбе с АГ, её доля в структуре заболеваемости среди населения РФ колеблется от 18,9 до 38,2%.

В соответствии с приказом МЗ РФ № 4 от 24.01.2003 «О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с АГ в РФ» классификация лекарственных средств (ЛС) для терапии АГ включает в себя следующие фармакологические группы: агонисты центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов, агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов, антагонисты  $\alpha_1$ -адренорецепторов, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты  $AT_1$ -II рецепторов, диуретики и блокаторы кальциевых каналов.

Был произведён анализ предложения данных фармакологических групп в 27 аптеках Дальневосточного региона, в числе которых: 6 аптек Амурской области, 2 – Камчатской, 2 – Читинской, 5 – Приморского края, 5 – Хабаровского, 5 – Сахалинской области, 1 – Республики Саха-Якутия и 1 аптека Еврейской автономной области. Объектом исследования стали данные наблюдений по исследованию ассортимента торговых залов аптек за период с 2000 по 2004 годы, предоставленные заведующими аптечными учреждениями.

Согласно Государственному реестру ЛС на конец 2004 года было зарегистрировано 537 торговых (ТН) (без учёта производителя, лекарственной формы и дозировки) и 75 международных непатентованных наименований (МНН) ЛС для лечения АГ. В целом сегмент является достаточно насыщенным с точки зрения количества торговых наименований, так на конец 2004 года он был представлен в аптеках Дальнего Востока 139 торговыми наименованиями и 49 МНН (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение ассортимента ЛС для лечения АГ по фармакологическим группам

Фарм. группа	Зарегистрировано		Присутствовало в аптеках Дальнего Востока					
	ТН	МНН	2004 г.		2002 г.		2000 г.	
			ТН	МНН	ТН	МНН	ТН	МНН
Агонисты центральных $\alpha_2$ -адренорецепторов	5	3	2	2	2	2	2	2
Агонисты $I_1$ - рецепторов	4	2	2	2	—	—	—	—
Антагонисты $\alpha_1$ -адренорецепторов	39	9	12	7	7	4	4	2
Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов	95	15	19	9	22	11	6	5
Ингибиторы АПФ	107	14	24	7	17	6	8	3
Антагонисты $AT_1$ -II рецепторов	17	6	5	2	—	—	—	—
Диуретики	155	14	48	10	48	10	13	6
Блокаторы $Ca^{2+}$ -каналов	115	12	27	10	19	6	11	4
<b>Итого:</b>	<b>537</b>	<b>75</b>	<b>139</b>	<b>49</b>	<b>115</b>	<b>39</b>	<b>44</b>	<b>22</b>

Наиболее широко по ТН и МНН по состоянию на конец 2004 года были представлены следующие фармакологические группы:

- Диуретики (48 ТН и 27 МНН);
- Блокаторы кальциевых каналов (27 ТН и 10 МНН);
- Ингибиторы АПФ (24 ТН и 7 МНН).

Наиболее полное представительство по ТН по сравнению с числом зарегистрированных препаратов в изучаемых аптеках имели группы ЛС:

- Агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов (50%);
- Агонисты центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов (40%);
- Антагонисты  $AT_1$ -II рецепторов (31%).

По МНН полнее всего были представлены группы:

- Агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов (100%);
- Блокаторы кальциевых каналов (83%);
- Антагонисты  $\alpha_1$ -адренорецепторов (78%).

Примечательно, что относительно новые для фармацевтического рынка Дальнего Востока группы ЛС (агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов и антагонисты  $AT_1$ -II рецепторов) представлены в аптеках достаточно широко.

По сравнению с показателями 2000 года ассортимент изучаемого сегмента вырос в натуральном выражении с 44 до 139 торговых наименований или на 215% в относительных показателях. Прирост ассортимента по МНН составил 44 наименования (200%). Прирост суммарного ассортимента в аптеках Дальневосточного региона за исследуемый период был существенно выше, чем в исследуемом сегменте, и составил 339% по торговым наименованиям и 241% по МНН. Наибольший прирост в сегменте показали группы диуретиков и блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов 269% и 217% соответственно. По МНН наибольший прирост был зафиксирован в группах антагонистов  $\alpha_1$ -адренорецепторов (250%) и блокаторов кальциевых каналов (150%). Единственной абсолютно неизменной по числу торговых и международных наименований группой стали агонисты центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Две группы из восьми (агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов и антагонисты  $AT_1$ -II рецепторов) появились в ассортименте изучаемых аптек лишь в 2004 году. Примечательно, что расширение ассортимента в сегменте происходило не равномерно: резкое увеличение широты ассортимента практически во всех группах с 2000 по 2002 гг. сменили более плавные темпы роста с 2002 по 2004 гг. Такая картина сложилась в силу того, в период с 2000 по 2002 гг. происходило возвращение на рынок ряда препаратов (в первую очередь зарубежных производителей), ушедших с него после кризиса 1998 г. После 2002 г. расширение ассортимента происходило в основном за счёт новых для отечественного фармацевтического рынка ЛС, что и является нормальным для относительно стабильно развивающейся отрасли.

По состоянию на конец 2002 г. распространённость данных фармакологических групп в аптеках Дальневосточного региона оставляла желать лучшего. Так 4 из 8 групп были представлены в ассортименте менее чем 70% аптек, две из них вообще не имели места в изучаемых аптеках (агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов и антагонисты  $AT_1$ -II рецепторов). Наибольшую распространённость в аптеках имели:

- Диуретики (96% аптек);
- Ингибиторы АПФ (93% аптек).

Слабо в аптеках Дальнего Востока были представлены: агонисты центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов (19%) и антагонисты  $\alpha_1$ -адренорецепторов (67%).

К концу 2004 г. ситуация значительно улучшилась и 5 из 8 групп были представлены в 100% изучаемых аптек. По-прежнему слабо представлены следующие группы:

- Антагонисты  $AT_1$ -II рецепторов (22% аптек);
- Агонисты  $I_1$ -рецепторов (19% аптек);
- Агонисты центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов (41% аптек).

По сравнению с показателями 2002 г., когда только 3 из 10 ведущих торговых наименования по объёму аптечных продаж (по данным RMBC) присутствовали в ассортименте более чем 50% изучаемых аптек, ситуация к концу 2004 г. в значительной степени изменилась к лучшему: уже 8 из 10 ведущих ЛС по объёму продаж присутствуют в ассортименте более чем 80% аптек.

На основании проведённых исследований можно сделать следующие выводы:

1. Сегмент рынка ЛС для лечения АГ является достаточно насыщенным как по ТН, так и МНН.
2. Ассортимент ЛС для лечения АГ за исследуемый период существенно расширился, пик роста пришелся на период 2000-2002 гг., в тоже время темпы роста ассортимента данной группы ЛС несколько ниже, чем в ряде других групп ЛС.

3. В 2004 г. на фармацевтическом рынке ДВ отсечено появление двух новых группы ЛС для лечения АГ: «Антагонисты АТ<sub>1</sub>-II рецепторов», «Агонисты I<sub>1</sub>-имидозолиновых рецепторов».

УДК 614.27-001(571.6)"450.2"2004-2005

*Г.А. Федоренко, П.А. Осипов*

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### **Исследование факторов, влияющих на выбор потребителями аптечных учреждений и источников информации о лекарственных средствах**

Переход от рынка производителей к рынку потребителей поставил новые задачи перед аптечными учреждениями (АУ). В настоящее время борьба между ними идёт практически за каждого посетителя. На данном этапе развития для захвата новых и удержания уже занимаемых сегментов рынка в условиях ограниченности ресурсов особое значение приобретает знание потребительских предпочтений при выборе АУ.

В течение 2004-2005 гг. были проведены социологические исследования среди посетителей аптек в различных регионах Дальнего Востока, направленные на выявление предпочтений, оказывающих влияние на выбор аптек потребителями и выяснение недостатков в работе, которые, по мнению посетителей, необходимо преодолеть АЦ. Всего было опрошено 5717 посетителей.

Результаты опроса показали, что при выборе аптечного учреждения 81% опрошенных посетителей отдаёт предпочтение качеству обслуживания в аптеке, так же немаловажным для них оказалось близкое расположение аптеки к месту жительства (этот фактор оказался значительным для 76% посетителей). Сравнение с результатами исследований, проводимых в конце 80-х годов (Федоренко Г.А.) показывает, что и в то время одним из основных критериев выбора аптеки было близкое расположение к месту жительства (так отвечали 55% респондентов).

Наименьшее влияние на выбор посетителями аптечного учреждения оказывает работа стола заказов, что связано с увеличением времени на обслуживание, которого посетители аптек, как правило, не имеют. Оформление торгового зала также далеко не является решающим фактором при выборе аптеки, одной из причин этого послужил переход АУ на единый налог на вменённый доход, который привёл к снижению площадей торговых залов, а на малой площади очень трудно организовать выкладку товаров в соответствие с правилами мерчандайзинга.

Доступность цен, как критерий выбора аптеки, расположен на четвёртом месте и является значимым для 60% опрошенных, несколько больше посетителей волнует скорость обслуживания (этот фактор отметили 64% респондентов). В то же время, наибольшее число респондентов (57%) считает именно наличие высоких цен основным недостатком, который необходимо устранить АУ, в то время как от очередей в аптеках желало бы избавиться 52%.

Помимо высоких цен и очередей причиной потери клиентов могут послужить недостаточная широта ассортимента и качество обслуживания в АУ (такие недостатки отметили 50 и 40% респондентов соответственно). Наименьшее количество человек пожелало бы изменить режим работы АУ (эта категория клиентов составляет 27% от всего числа опрошенных).

Зачастую говоря о качестве обслуживания, посетители имеют в виду уровень подготовленности работника первого стола и особенно знание им лекарственных средств, ведь основу работы аптечного учреждения составляет помимо товародвижения ещё и информация о самих товарах аптечного ассортимента.

Результаты опроса посетителей на предмет доверия различным источникам информации о ЛС показали, что наибольшее доверие пациенты выказывают рекомендациям врача, сделанным посредством выписывания рецепта (так ответили 77% опрошенных), немного меньше, 76% респондентов, отметили, что доверяют советам фармацевтических работников, личный опыт при выборе лекарственного средства имеет значение для 71% опрошенных. Согласно исследованиям конца 80-х годов (Федоренко Г.А.) доля лиц, обратившихся в АУ по собственной инициативе, не превышала 17%. Полученные данные косвенно свидетельствуют о значительном росте распространённости самолечения среди населения РФ.

По-прежнему высок уровень доверия к информации о ЛС, размещённой в средствах массовой информации в особенности на телевидении и в прессе.

Результаты опроса посетителей свидетельствуют о том, что абсолютное большинство опрошенных испытывают потребность в большем количестве достоверной информации о ЛС. Одним из дополнительных источников оперативной и достоверной информации о ЛС, присутствующих в ассортименте АУ, а, значит, и средством привлечения потребителей, и одновременно дополнительным каналом сбыта может стать веб-сайт аптеки в сети Internet. Для аптечных учреждений, стремящихся реализовать свои товары через сеть, появляется ряд преимуществ:

- возможность быстрее реагировать на меняющиеся рыночные условия: оперативно менять ассортимент, цены и описания товаров и услуг;

- анализ реакции покупателей на те или иные предложения позволяет получать дополнительную информацию об их потребностях и незамедлительно вносить необходимые коррективы в систему маркетинга;
- возможность сэкономить на доставке и распространении информации.

Таким образом, организация розничных продаж с использованием средств электронной коммерции при выверенной стратегии её реализации с учётом норм действующего законодательства и нужд потребителей может стать мощным инструментом конкурентной борьбы.

На основании проведённых исследований, можно сделать следующие выводы:

1. В настоящее время происходит смещение основных критериев выбора потребителями аптек в неценовые категории, среди которых основными являются: качество и скорость обслуживания, а также удобное расположение аптечных учреждений.

2. Основными недостатками современных Дальневосточных аптек посетители считают недостаточное наполнение ассортимента в различных ценовых категориях и наличие очередей.

3. Большинство посетителей аптек нуждается в большем количестве информации по ЛС. Самолечением в той или иной степени занимается более 70% населения, но в то же время большинство пациентов при выборе ЛС учитывают мнение врачей и фармацевтических работников.

УДК 616-002.828-08:615.838

**А.С. Федосеев**

ФГУ «Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента  
Российской Федерации, Московская область

### Опыт и перспективы лечения микозов стоп и кистей в условиях клинического санатория

Одна из самых распространённых патологий, встречающаяся в дерматологической практике – так называемые онихомикозы – грибковые поражения ногтей. Ежегодная заболеваемость микозами стоп и кистей по Российской Федерации в 2003 г. составила 140,4 на 100 тыс. населения, в том числе онихомикозами – 67,3 [1].

По данным, полученным в *Клиническом санатории «Барвиха»*, количество пациентов, страдающих микозами стоп и кистей, стабильно находится на втором месте после острых дерматитов различной этиологии. Данные роста заболеваемости представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Количество обратившихся пациентов (по данным обращений по поводу заболеваний и профосмотров) с установленным диагнозом микоз стоп и кистей**

2003 г.		2004 г.		2005 г.	
В % ко всем обратившимся	Доля впервые выявленных (от общего числа микозов)	В % ко всем обратившимся	Доля впервые выявленных (от общего числа микозов)	В % ко всем обратившимся	Доля впервые выявленных (от общего числа микозов)
26,0	15,6	27,5	18,9	28,1	19,7

В группу микозов стоп и кистей, в том числе с поражением ногтевых пластинок, объединены заболевания, вызываемые различными видами патогенных грибов. Наиболее часто поражение обуславливают грибы дерматофиты, на долю которых приходится от 70 до 90% всех грибковых инфекций кожи и ногтей.

Возбудителями микозов также могут быть дрожжевые грибы рода *Candida* (не более 5-10%) и плесневые грибы [2].

По нашим данным, в возрастной структуре обратившихся по поводу онихомикозов пациентов преобладали лица старших возрастных групп:

- моложе 60 лет – 24%;
- 60-69 лет – 34%;
- 70-79 лет – 33%;
- 80 лет и старше – 9%.

В то же время необходимо отметить, что первичное инфицирование происходит в более раннем возрасте. Так, впервые выявленные поражения в группах до 60 лет составили 64,3%; старше 60 лет – 26,2%.

Продолжительность заболевания в среднем составила более 18 лет.

При анализе проводимого лечения было выяснено, что местная антимикотическая терапия по общепринятым схемам большинством пациентов, в силу различных причин, проводилась нерегулярно и несистематически. Поэтому, несмотря на многолетние усилия, желаемого эффекта, достигнуто не было. В то же время, прак-

тически все пациенты отметили, что грибковая инфекция, безусловно, снижает «качество жизни» и их социальную адаптацию в обществе, является очагом хронической инфекции.

При проведении анализа имеющихся у больных онихомикозами заболеваний, было отмечено преобладание сосудистой патологии (89,6%), с соответствующими поражениями периферических сосудов конечностей, способствующими течению микотического процесса. На второе место вышли болезни желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (80,2%). Третье место занимают различные эндокринопатии (68,7%): болезни щитовидной железы и, что особенно важно, сахарный диабет. Так, среди пожилых пациентов с сахарным диабетом поражённость онихомикозом составила 42,5%.

Чаще всего больных беспокоит поражение кожи межпальцевых складок стоп, подошв, ладоней и ногтевых пластинок. Заболевание, как правило, имеет хроническое течение с периодическими обострениями.

Микотический процесс может выходить за пределы стоп и кистей, захватывая другие участки гладкой кожи, особенно крупные складки. Иногда поражаются пушковые волосы.

В случаях поражения грибковой инфекцией ногтевых пластинок, они теряют свой естественный блеск, приобретают грязновато-жёлтый или серый цвет, утолщаются.

Имеются многочисленные данные о том, что патогенные грибы, вызывающие микозы стоп и кистей, в том числе онихомикозы, могут приводить к снижению общего иммунитета, способствовать развитию сенсibilизации организма, поддержанию аллергических и других заболеваний кожи.

Доказано, что у лиц, страдающих микозами кожи стоп, в четыре раза выше риск формирования подошвенных бородавок, доставляющих физические страдания и трудно поддающиеся лечению.

Обсеменение кожи стоп и кистей патогенными грибами, чаще всего, происходит при посещении бань, саун, душевых, плавательных бассейнов, спортивных залов, а также водных оздоровительных процедур.

Исходя из вышесказанного, больной с активными проявлениями микотического процесса **не должен** посещать баню, душевую, бассейн и т.п.

К сожалению, последний документ, который регламентировал противоэпидемические антимикотические мероприятия как личного, так и общественного характера, был издан ещё Минздравом СССР более 40 лет назад. С тех пор произошли значительные изменения в понимании эпидемиологии, лечения и профилактики грибковой инфекции.

Обобщив клинический материал и собственный опыт по диагностике и лечению грибковых заболеваний, были подготовлены и внедрены в практику работы методические рекомендации [3].

Течение онихомикоза стоп и кистей, как правило, носит длительный и упорный характер, поэтому лечение должно быть комплексным, учитывающим сопутствующую патологию.

С целью повышения эффективности местной антимикотической терапии, вначале проводится щадящее (бескровное) удаление поражённых ногтевых пластинок при помощи онихопласта или аппаратной чистки. Одновременно с удалением ногтей рекомендуется приём системного антимикотика.

Системная терапия включает препараты тербинафина (ламизил, экзифин в таблетках), итраконазол (орунгал в капсулах) и флуконазол (дифлюкан в капсулах). Препараты тербинафина эффективны при онихомикозе, вызванном дерматофитами, дифлюкан – дерматофитами и дрожжевыми грибами, а орунгал – при онихомикозе любой этиологии [4]. Продолжительность лечения любым препаратом зависит от клинической формы онихомикоза и распространённости поражения и возраста больного. Для расчёта продолжительности лечения в настоящее время используется специальный индекс КИОТОС [5].

Учитывая данные исследований и проведённый нами анализ, лечение пациентов старших возрастных групп целесообразно проводить орунгалом, препаратом с широким спектром действия, по схеме пульс-терапии 3 курсами с обязательными рекомендациями по дальнейшему наблюдению и контролю лечения в поликлинике по месту основного прикрепления.

Местно больные применяли такие препараты, как лаки лоцерил и батрафен; кремы ламизил, мифунгар, экзодерил, мазь микоспор и др.

Практически все пациенты лечение переносили хорошо. По данным годовичного контроля лечения клиническая эффективность такой терапии орунгалом составила 78,6%.

В то же время, не все наши пациенты были настроены на проведение лечения системными антимикотиками. В связи с чем был проведён анализ общей заболеваемости данной группы больных, при котором было выяснено, что у подавляющего большинства (87,3%) общесоматический статус отягощён патологическими изменениями со стороны внутренних органов. После консультации с врачами-интернистами, учитывая имеющиеся противопоказания, назначение системных антимикотиков не представилось возможным. Иногда, по ряду других причин (фобия антибиотиков, аллергические реакции неясного генеза, приём большого количества других жизненно важных препаратов), пациенты отказывались применять современные системные противогрибковые средства.

В связи с этим таким больным (5% от общего числа больных микозами) было предложено провести курс лечения зарегистрированными в стране и имеющимися в продаже фитопрепаратами.

Применялась фитотерапия у больных, отказавшихся от применения стандартных схем лечения:

- мазь «Антимикоз» – 57%;
- р-р «Цитросепт» – 33%;
- ванночки с морской солью «Ахиллес» – 10%.

В итоге проведённого фитолечения у 88% наблюдаемых пациентов прекратились неприятные ощущения; было отмечено клиническое улучшение – исчезли шелушение и трещины кожи, начался рост неизменённых ногтевых пластинок.

Всем пациентам были даны рекомендации по дальнейшему применению фитопрепаратов в домашних условиях.

#### **Выводы**

1. Лечение онихомикоза стоп и кистей у больных в условиях санатория должно проводиться комплексно с обязательным учётом сопутствующей патологии.
2. При выборе системного антимикотика целесообразно использовать орунгал, который позволит ограничиться 3 курсами пульс-терапии.
3. Контроль лечения должен осуществляться в тесном контакте с дерматологами-микологами поликлиник по месту постоянного прикрепления пациентов.
4. Более активно выявлять и лечить грибковую патологию у лиц молодого возраста, течение заболевания у которых носит менее затяжной и ригидный характеры.
5. Выполнение несложных санитарно-гигиенических требований и систематического лечения позволит привести к снижению уровня заболеваемости микозами стоп и кистей.

#### **Библиографический список**

1. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2002-2003 годы (Статистические материалы). – М.: Минздравсоцразвития РФ, 2005.
2. Многолетнее исследование современной эпидемиологии онихомикозов / Материалы научн.-практ. конф. - М., 2002. – С. 113-115.
3. Федосеев, А.С. Профилактика грибковых заболеваний в санаторно-курортных учреждениях и пансионатах: Методические рекомендации для врачей / А.С. Федосеев, В.А. Ерошина, Т.А. Сумцова. – М.: Управление делами Президента Российской Федерации, 2004. - 12 с.
4. Стандарт медицинской помощи больным микозом ногтей: Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 806-808.
5. Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции: Руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.

УДК 615.26'454.03:616-053.9

**А.С. Федосеев, П. Бурла**

**ФГУ «Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента  
Российской Федерации, Московская область**

**«Эколайн» – официальный представитель «LED», г. Москва**

### **Эффективность препаратов «Эписофт А» и «Седакс» (Laboratoires d'Evolution Dermatologique) у лиц старших возрастных групп**

Способность кожного покрова «ограждать» макроорганизм от влияния вредных экзогенных факторов и нивелировать неблагоприятные последствия внутренней патологии, позволяют ему занять приоритетное место в обеспечении высокого качества жизни. Это становится особенно важно, когда происходят изменения в барьерно-защитной функции, приводящие к возникновению различных раздражающих субъективных ощущений, в том числе, зуду, доходящему иногда до чувства жжения.

Наиболее проблемными такие явления становятся для лиц старших возрастных групп, когда происходящие изменения (не всегда обусловленные патологическим процессом) в биохимическом строении и целостности защитных механизмов кожи, приводят к снижению уровня качества жизни, особенно у людей, находящихся на отдыхе.

Поэтому так важно поддержание и восстановление функций кожи (водно-липидной мантии, трансэпидермального барьера, устранение проявлений местных аллергических реакций и т.п.) [1,2].

В 2005 году к дерматологу нашего санатория обратилось 142 отдыхающих с жалобами на сухость, шелушение, микротрещины и зуд кожи (различного генеза). Вместе с тем, часть отдыхающих, по ряду причин (фобия применения и реакции неясного генеза на местные стероидные препараты, невыраженность обострения и т.п.), отказывались применять современные кортикостероидные средства наружного применения.

В связи с этим, таким больным было предложено использовать зарегистрированные в стране и имеющиеся в продаже препараты «Эписофт А» и «Седакс» *Лаборатории Эволюционной Дерматологии (LED), Франция.*

Эмульсия «Эписофт А» обладает увлажняющим, восстанавливающим действиями; реконструирует кожу, успокаивает неприятные ощущения. Предназначена для сухой зрелой, истончённой кожи лица и тела, а также как дополнительный уход при применении кортикостероидных мазей. В состав эмульсии («масло в воде») входят: алоэ вера – 5%; экстракт дрожжей – 2%; лактат аммония – 8% АНА (лимонная кислота) – 2%. «Эписофт А» наносится слегка втирающими движениями на очищенную и сухую кожу, 1-2 раза в день (можно чаще).

Седакс выпускается в форме крема и эмульсии. Обладает успокаивающим кожный зуд и смягчающим действиями. В состав препарата входят запатентованные LED природно-активные вещества – октадекановые ненасыщенные глицериды. Седакс наносится на поражённые участки по мере необходимости.

Был проведён анализ лечения пациентов, страдающих различными заболеваниями и состояниями кожи, использовавших вышеуказанные препараты в комплексном лечении и как монотерапию. Всего таких пациентов было 59, что составило 41,5% от общего числа обратившихся. Их распределение по нозологическим группам и возрастно-половому составу представлено в табл. 1.

**Таблица 1 – Распределение по нозологическим группам и возрастно-половому составу пациентов, страдающих заболеваниями кожи**

Нозологические группы	Возрастная группа												
	До 40 лет				40-60 лет				После 60 лет				
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		
	Абс.	Удельный вес, %	Абс.	Удельный вес, %	Абс.	Удельный вес, %	Абс.	Удельный вес, %	Абс.	Удельный вес, %	Абс.	Удельный вес, %	
L85.3 Ксероз кожи	—	—	1	1,7	3	5,1	2	3,4	8	13,6	8	13,6	
L29.9 Зуд кожи различного генеза	—	—	—	—	1	1,7	2	3,4	7	11,9	6	10,1	
L20; L28 Атопический дерматит и огр. нейродермит	1	1,7	2	3,4	1	1,7	1	1,7	1	1,7	1	1,7	
L24; L30 Экзема и экзематозные состояния	1	1,7	2	3,4	3	5,1	2	3,4	4	6,6	2	3,4	
Всего:	59	2	3,4	5	8,5	8	13,6	7	11,9	20	33,8	17	28,8

Изначально течение и выраженность кожного процесса оценивали визуально, а интенсивность зуда – с помощью балльной системы «Клиническая оценка зуда» [3]. Препараты применяли в течение 10-20 дней пребывания пациентов в санатории. Эффективность лечения оценивалась повторно при выписке пациентов после отдыха. Полученные данные представлены в табл. 2 и 3.

**Таблица 2 – Результаты лечения больных с ведущими жалобами на сухость и шелушение, использовавших эмульсию «Эписофт А»**

Нозологические группы	Число больных	Значительное улучшение		Улучшение		Без перемен		Побочные реакции	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
L85.3 Ксероз кожи	24	19	79,2	3	12,5	2	8,3	—	—
L20; L28 Атопический дерматит и огр. нейродермит	5	2	40,0	3	60,0	—	—	—	—
L24; L30 Экзема и экзематозные состояния	10	6	60,0	3	30,0	1	10,0	—	—

Таким образом, улучшение кожного статуса получено у большинства пациентов. Однако следует учитывать, что больные атопическим дерматитом и ограниченным нейродермитом, экземой и экзематозными состояниями использовали препараты при относительной ремиссии или в подострой стадии, что естественно увеличило число оценок «улучшение» и «значительное улучшение».

Таблица 3 – Результаты лечения больных с ведущими жалобами на зуд кожи, использовавших «Седакс»

Нозологические группы	Число больных	Значительное улучшение		Улучшение		Без перемен		Побочные реакции	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
L29.9 Зуд кожи различного генеза	16	11	68,8	3	18,7	2	12,5	—	—
L20; L28 Атопический дерматит и огр. нейродермит	7	3	42,9	3	42,9	1	14,2	—	—
L24; L30 Экзема и экзематозные состояния	16	9	56,3	5	31,2	2	12,5	—	—

Вместе с тем, мы считаем, что данные препараты способствуют эффективному устранению неприятных субъективных ощущений, снижают чувствительность кожи к неблагоприятным экзогенным факторам, обладают достаточно высоким местным противозудным действием, что действительно повышает уровень комфортности качества жизни, особенно у отдыхающих старших возрастных групп.

**Библиографический список**

1. Лаутенилгер, Х. Профилактика нарушений барьерной функции кожи / Х. Лаутенилгер. - М.: Нувель Эстетик, 2003. - С. 60-61.
2. Норлен, Л. Новые взгляды на формирование, структуру и функционирование кожного барьера и их практическая значимость / Л. Норлен // Косметика и медицина. - 2002. - № 5. – С. 8-17.
3. Адашкевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адашкевич. – М.: Медицинская книга, 2004. - С. 72.

УДК 002.6:615.1

**Д.Ю. Филиппев, И.А. Казарцев**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Алтайский филиал Всероссийского заочного финансово-экономического института, г. Барнаул

**Исследование способов организации системы бухгалтерского учёта и порядок формирования показателей финансовой отчетности аптеки при применении сочетания упрощённой системы налогообложения и ЕНВД**

Проблема организации системы бухгалтерского учёта фармацевтической организации в условиях вариативности налогового поля в настоящее время приобретает особенную актуальность. Достаточно часто встречается ситуация, когда аптека осуществляет как розничную, так и оптовую реализацию медикаментов, что обуславливает необходимость одновременного применения нескольких режимов налогообложения, наиболее распространёно сочетание упрощённой системы налогообложения и ЕНВД.

Цель настоящей работы – исследование существующих подходов к организации раздельного бухгалтерского учёта основных показателей и порядка формирования состава и структуры финансовой отчётности аптеками, применяющими смешанный режим налогообложения.

Очевидно, что одновременное применение аптеками нескольких систем налогообложения предполагает организацию раздельного бухгалтерского учёта таких показателей, как доходов, расходов, основных средств, нематериальных активов и их амортизации.

Наиболее оптимальным способом организации раздельного учёта доходов следует признать открытие отдельных аналитических счетов «Выручка от оптовой торговли» и «Выручка от розничной торговли» к субсчёту «Выручка» счёта 90, что не потребует необходимости раздельного учёта по счёту 50 «Касса».

Организация раздельного бухгалтерского учёта расходов по обычным видам осуществляется посредством открытия к счетам 41, 70, 69, 44 следующих субсчетов:

1. Расходы по оптовой торговле (ОТ) – для учёта прямых расходов по оптовой торговле.
2. Расходы по розничной торговле (РТ) – для учёта прямых расходов по розничной торговле.
3. Общоторговые расходы (ОТР) – для учёта косвенных расходов, которых невозможно отнести к конкретному виду осуществляемой деятельности.

Вызывает ряд проблем организация бухгалтерского учёта издержек обращения. Существующая практика отнесения всей суммы косвенных расходов к расходам по оптовой торговле приводит к занижению суммы прибыли по данному виду деятельности и, как следствие, снижению достоверности данных финансовой отчётно-

сти. Мы считаем более целесообразным учитывать данные расходы в течение отчётного периода на отдельных субсчетах к счёту 44, а затем накопленную сумму распределить между оптовой и розничной торговлей.

При выборе показателей в качестве базы распределения следует учитывать, что в настоящее время данный вопрос остаётся нормативно не урегулированным и право разработки методики распределения предоставлено организации, единственным требованием в данном случае является необходимость закрепления её в качестве элемента учётной политики. Несмотря на то, что рядом авторов рекомендуется использование разнообразных показателей [2,3], применение в качестве базы распределения заработной платы работников, занятых в конкретном виде торговли, или показателя выручки, рассчитанной нарастающим итогом приводит к повышению достоверности показателей финансовой отчётности.

Актуальной проблемой является периодичность проведения распределения. Нормативных регламентаций по данному поводу не существует, поэтому фармацевтическое предприятие вправе выбрать любую периодичность распределения, закрепив свой выбор в учётной политике.

В целях организации раздельного учёта основных средств и нематериальных активов и их амортизации рекомендуется к счетам 01, 02, 04 и 05 открыть аналитические счета, в порядке, описанном выше.

Различный порядок отражения хозяйственных операций в предлагаемой организации системы бухгалтерского учёта рассмотрен в табл. 1. Поскольку как при упрощённой системе налогообложения, так и при режиме ЕНВД организация освобождена от уплаты НДС, счёт 19 не открывается.

**Таблица 1 – Отражение некоторых хозяйственных операций при предлагаемой организации системы бухгалтерского учёта аптеки**

Хозяйственная операция	Оптовая торговля		Розничная торговля	
	Д-т	К-т	Д-т	К-т
Поступление медикаментов	Дебет 41.1/ Кредит 60			
Реализация медикаментов	90.2.ОТ*	41.ОТ*	90.2.РТ*	41.РТ*
	41.ОТ*	41.1	41.РТ*	41.1
	62	90.1.ОТ*	50	90.1.РТ*
Начислена заработная плата работникам оптового и розничного отделов	90.9	99.ОТ*	90.9	99.РТ*
	44.ОТ*	70.ОТ*	44.РТ*	70.РТ*
	44.ОТ*	69.ОТ*	44.РТ*	69.РТ*
Начислена заработная плата управленческому персоналу	90.2.ОТ*	44.ОТ*	90.2.РТ*	44.РТ*
	Дебет 44.ОТР*/Кредит 70.ОТР*			
	Дебет 44.ОТР*/Кредит 69.ОТР*			
	<b>После распределения</b>			
	90.2.ОТ*	44.ОТР*	90.2.РТ*	44.ОТР*
	90.2.ОТ*	44.КР*	90.2.РТ*	44.КР*

*Примечания: Сокращения субсчетов: ОТ\* – оптовая торговля, РТ\* – розничная торговля, ОТР\* – общеторговые расходы.*

Поскольку при применении смешанного режима налогообложения аптекам вменяется в обязанность составление и сдача финансовой отчётности [1], порядок формирования её состава и структуры вызывает множество вопросов. Проблема заключается в определении оптимальной формы максимального раскрытия показателей при соблюдении принципов достоверности и уместности. По нашему мнению, при решении этой проблемы следует исходить из основного предназначения финансовой отчётности, а именно составить у внешнего пользователя мнение о финансовой устойчивости, ликвидности и платёжеспособности аптеки. Поэтому состав финансовой отчётности будет индивидуальным для каждой категории внешних пользователей, например для инвесторов или кредиторов в её состав рекомендуется включить пояснительную записку.

Так при составлении бухгалтерского баланса (*Формы № 1*) следует иметь в виду, что для проведения экспресс-анализа финансовой устойчивости и ликвидности хозяйствующего субъекта основное значение имеют агрегированные показатели имущества и обязательств. Поэтому целесообразно использовать стандартную форму бухгалтерского баланса, без дополнительных расшифровок. При необходимости детальная расшифровка показателей баланса приводится в пояснительной записке.

Иное дело *Форма № 2 «Отчёт о прибылях и убытках»*. При финансовом анализе доходов, расходов и прибыли агрегированных данных, как правило, недостаточно, для выявления причин отрицательной динамики прибыли необходима их более детальная расшифровка по видам осуществляемой деятельности.

Наши предложения по модификации стандартной *Формы № 2* заключаются в следующем:

1. В столбцы «За отчётный период» (3) и «За аналогичный период предыдущего года» (4) стандартного Отчёта о прибылях и убытках вводятся по три дополнительных столбца: «Оптовая торговля», «Розничная торговля» и «Итого» (столбцы 3а (4а), 3б (4б) и 3в (4в)).

2. Вместо строки «Текущий налог на прибыль» (стр. 150) вводятся строки: «Текущий единый налог» и «ЕНВД» (стр. 151 и 152).

Указанные изменения позволяют устранить недостатки стандартной *Формы № 2* и облегчить процедуру анализа финансовой отчётности.

Таким образом, на основании проведённых исследований были получены следующие результаты:

1. Разработана методика организации раздельного бухгалтерского учёта основных показателей хозяйственной деятельности аптеки, использующей сочетание упрощённой системы налогообложения и ЕНВД.

2. Предложен оптимальный состав финансовой отчётности, обеспечивающий максимальное раскрытие показателей доходов и расходов по каждому виду осуществляемой деятельности.

#### **Библиографический список**

1. Письмо Министерства финансов Российской Федерации «О налогообложении организации, применяющей упрощённую систему налогообложения» № 04-04-04/57 от 12.05.04.
2. Морозова, Т.В. Малые предприятия: налогообложение, учет, отчетность / Т.В. Морозова. – М.: ЗАО Юстицинформ, 2005. - 256 с.
3. Фирстова, С.Ю. Медицина: бухгалтерский и налоговый учет в бюджетных и коммерческих организациях / С.Ю. Фирстова. – М.: ЗАО Юстицинформ, 2005. - 144 с.

УДК 614.27: 362 (470.61)

**А.А. Харахашян, Н.И. Гаверилина**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

Ростовский областной фонд ОМС, г. Ростов-на-Дону

### **Реализация дополнительного лекарственного обеспечения граждан на территории Ростовской области**

Лекарственное обеспечение граждан является одной из важнейших составляющей медицинской помощи населению. Около четверти средств в системе здравоохранения расходуется непосредственно на эти цели. Вступившая в действие программа государственных гарантий признана улучшить лекарственное обеспечение наиболее незащищённых слоев населения, т.к. около 70% россиян из-за отсутствия средств не могут обеспечить себя полноценной лекарственной помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ростовская область является одним из субъектов Южного федерального округа. На 2005 г. система здравоохранения области включала в себя 220 больниц, 53 диспансера, 221 самостоятельное амбулаторно-поликлиническое и 524 больнично-поликлинических учреждений. Общая мощность стационарной сети 43,3 тыс. больничных коек, из них около 10% коек с дневным пребыванием больного. Для оказания качественной и своевременной фармацевтической помощи в области работают 1723 розничных аптечных предприятия.

На сегодняшний день на территории Ростовской области проживает свыше 4,4 млн. человек, из которых 14,1% (616 457 человек) имеют право на льготное лекарственное обеспечение. По состоянию на 21.10.2005 число федеральных льготников, зарегистрированных в региональном сегменте Федерального регистра, выросло с 459 732 человек (74,6%) в начале года до 483 059 человек (78,3%).

Для реализации программы ДЛЮ в рамках Федерального закона № 122 от 22.08.2004 заключены договора с медицинскими и аптечными предприятиями области, а также с уполномоченной фармацевтической организацией ООО «БИОТЭК». В начале текущего года число пунктов отпуска льготных лекарственных средств в области составило 93, в т.ч. 77 – это сетевые аптеки. В настоящее время эти цифры существенно изменились, на данный момент (21.10.05) в системе ДЛЮ участвует 215 пунктов отпуска, из них 188 аптек и 27 аптечных пунктов. В соответствии с этим на 1 точку отпуска ЛС по Федеральной льготе приходится 2,5 тысяч льготников. На территории области 5846 врачей и фельдшеров из 212 ЛПУ имеют право выписывать рецепты на льготное лекарственное обеспечение.

Для участия в программе ДЛЮ в Ростовской области на начало года были утверждены 2 региональных склада: ОАО «Фармация» г. Шахты, в зону обслуживания которого входил центр и юго-восток области, и ОАО «Офисина» г. Миллерово, обслуживающий центр области. К настоящему моменту ОАО «Офисина» вышло из участников системы ДЛЮ.

С начала года от уполномоченного поставщика ООО «БИОТЭК» в пункты отпуска поступило ЛС на сумму около 1111,29 млн. рублей. Федеральным льготникам за этот период было отпущено ЛС на сумму около 770,44 млн. руб. почти по 2902,5 тыс. рецептов. Это примерно в 2,5 раза больше, чем за аналогичный период прошлого года. Количество льготных рецептов на отсроченном обслуживании составляет 20 676 (0,68%), на контроле

свыше 10 дней – 10 545 (0,34%). Средняя стоимость одного рецепта на льготное лекарственное средство составляет 257,24 рубля. Месячная потребность области в рецептурных бланках по федеральной льготе составляет 250 тыс. штук.

В связи с отсутствием ряда препаратов в поставках *ООО «БИОТЭК»* в пунктах отпуска рецепты ставят на отсроченное обслуживание. Большую часть из них удаётся обеспечить до 10 дней путём направления персональных заявок на ЛС в *ООО «БИОТЭК»*. Однако некоторые ЛС отсутствуют длительное время из-за проблем с поставками и снижением импортных закупок ряда препаратов на территорию РФ. За счет средств *Ростовского областного фонда ОМС (РОФОМС)* по согласованию с УФО были закуплены жизненно необходимые медикаменты, такие, как: «Факторы свёртывания крови!», «Гидреа», «Мадопар», «Минирин», «Касодекс», «Алкеран» и многие другие. За счёт собственных средств аптечные организации вынуждены были отпустить ЛС на сумму более 6 млн. руб., что составляет около 1% от суммы медикаментов, реализуемых в системе ДЛЮ. Поставки лекарственных средств для льготного отпуска за 9 месяцев 2005 г. по области были удовлетворены на 89%.

С целью более эффективного взаимодействия между отделением *Пенсионного фонда РФ по Ростовской области* и РОФОМС заключено соглашение, на основании которого ежемесячно происходит обновление *Федерального регистра лиц, имеющих право на получение государственной помощи в виде набора социальных услуг*. Эти данные передаются РОФОМС участникам программы ДЛЮ, а именно ЛПУ и аптечным предприятиям, а также в *ООО «БИОТЭК»*. В случае наличия у гражданина права на получение дополнительной бесплатной медпомощи и задержке внесения его в региональный сегмент федерального регистра льготников *Пенсионный фонд* выдаёт соответствующую справку, по которой данный гражданин получает право на льготное лекарственное обеспечение. Однако встречаются опоздания оперативного ввода в федеральный регистр части граждан, впервые получивших право на льготы. Всё это приводит к тому, что дальнейший учёт и идентификации гражданина запаздывает на месяц. Без указания номера СНИЛС рецепт не принимается РОФОМС к учёту, и оплата выписанного и отпущенного ЛС не производится, хотя юридически больной имеет право на бесплатное получение ЛС с момента установления инвалидности, на что и ориентированы ЛПУ и аптечные организации. Такие ситуации не раз приводили к конфликтным моментам при льготном лекарственном обеспечении.

Для координации лекарственного, экономического, программного обеспечения системы ДЛЮ в РОФОМС организован *Отдел лекарственного обеспечения федеральных льготников*, который также занимается регулированием взаимодействия участников программы, проводит медико-экономический контроль за рациональным назначением и выпиской рецептов для льготного отпуска, осуществляет экспертизу счетов, поступающих на оплату от федерального дистрибьютора. Кроме этого, сотрудниками отдела ведётся большая разъяснительная работа среди населения области.

По итогам работы за III квартал 2005 г. отмечено резкое уменьшение числа обращений и жалоб в территориальные подразделения *Ростовского областного фонда ОМС* и в исполнительную дирекцию от населения области по телефонам «горячей линии». Проведённый анализ показал, что в январе-феврале 2005 г. было 50-70 обращений в день, в июне-сентябре – 8-10 в неделю. В последнее время население обращается в основном с просьбой разъяснить вопросы, касающиеся денежной компенсации социального пакета.

За 9 месяцев текущего года проведена большая работа по информационно-техническому обеспечению аптек и ЛПУ современной компьютерной техникой, и подключение её в сеть *Интернет*. Разработано и внедрено в практическую деятельность 4 программы автоматизированной обработки большого количества рецептов и сопровождающей документации. На данный момент разрабатывается программа и её техническое решение по автоматизированной выписке льготных рецептов. Отмечается позитивная динамика и в поставках ЛС. По мнению самих льготников и контролирующих органов, в дополнительном лекарственном обеспечении федеральных льготников, проживающих на Дону, произошли существенные позитивные перемены. Уже к началу лета на региональный склад области поступило ЛС для льготного лекарственного обеспечения на сумму более 480 млн. руб. Значительно расширилась номенклатура поставок, если в январе в область поступили ЛС по 74 МНН и 117 торговым наименованиям, то на октябрь поставки включали 420 МНН и 1283 торговых наименований. В начале года аптеки области испытывали огромный дефицит по 10 из 32 фармакотерапевтических групп ЛС для льготного отпуска, на сегодняшний день встречается отсутствие только некоторых препаратов из этих групп. Однако важной проблемой остаётся отсутствие в постоянно расширенном *Перечне льготных ЛС изделий медицинского назначения*: средств для индивидуального тестирования сахара в крови (тест-полосок), шприц-ручек, безбелковых продуктов питания для больных фенилкетонурей и т.п.

Анализ экспертиз реестров выявил недостатки, связанные с техническим несовершенством программных средств, и с «человеческим фактором» – ошибками оператора. Наиболее часто встречаемые ошибки связаны с нарушением в оформлении рецептов, ошибки в кодировании препаратов, неправильное написание СНИЛС граждан, кодов врачей. Всё это приводило к тому, что программа РОФОМС при обработке электронных реестров характеризовала их как «завышенную сумму возмещения, предъявленную к оплате», или «персону с указанным СНИЛС не из льготного регистра», или «препарат не из льготного списка ЛС» и др. Все они сразу направлялись для анализа и уточнения. Исправленные счета и реестры были без задержек оплачены. Для устранения этих ошибок аптекам приходится работать с первичными документами и вносить изменения.

Таким образом, с началом реализации ФЗ № 122 от 22.08.2004 по лекарственному обеспечению отдельных категорий населения наметились положительные тенденции. Более чётким становится механизм исполнения закона, выявленные недостатки при введении закона постепенно устраняются и льготное лекарственное обеспечение населения не ухудшается.

#### **Библиографический список**

1. Пузиков, В.П. Жизнь заставляет идти в ногу со временем / В.П. Пузиков // *Фармац. вестник*. - 2005. - № 33. - С. 29.
2. Тельнова, Е.А. ДЛЮ. Подводим итоги / Е.А. Тельнова // *Фармац. вестник*. - 2005. - № 29. - С. 2-3.

УДК 614.27:658.6'78

**Г.Т. Харченко, А.А. Волкова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Использование методики определения товарооборачиваемости для оценки эффективности работы каналов товародвижения**

Фармацевтические производства предлагают свои товары рынку через посредников. Каждое из них стремится сформировать собственный канал распределения. Управление каналом требует отбора и мотивирования индивидуальных посредников, после чего возникает задача последующей оценки их деятельности.

Оценка эффективности работы каналов товародвижения может проводиться по различным показателям, в том числе: выполнение нормы сбыта, поддержание среднего уровня товарных запасов, оперативность доставки товара потребителям. Однако данные показатели слабо связаны с конкретными товарами, что лишает производителя информации о характере и скорости продвижения товара в товаропроводящей сети. Логично предположить, что именно данный показатель напрямую зависит от условий товародвижения в данном канале, в том числе от таких факторов, как умелое использование торговых площадей и их оформление для пропаганды товаров, правильность подготовки торгового персонала, создание планов рекламы и стимулирования сбыта.

Для получения достоверной информации о скорости продвижения каждой товарной разновидности в товаропроводящей сети нами предложено использовать показатель товарооборачиваемости не в стоимостном выражении, как в настоящее время принято в фармации, а в натуральных единицах и рассматривать его как показатель эффективности работы канала товародвижения.

В основу методики определения товарооборачиваемости положена формула торгового баланса, с помощью которой определяется коэффициент товарооборачиваемости (Кт/об) и оборачиваемость в днях (Об/дн). Аprobация методики произведена на десяти наименованиях экстракционных лекарственных препаратов, отобранных для эксперимента методом случайной выборки и реализованных в двух аптеках г. Краснодара в 2003-2004 годах. В целях сохранения конфиденциальности полученной информации исследуемым аптекам были присвоены коды – А1 и А2.

В результате исследования были определены коэффициенты товарооборачиваемости (помесячные и поквартальные) за два предыдущих года. Анализ полученных результатов показал, что коэффициенты товарооборачиваемости в аптеке А1 находятся в интервале значений от 13,8 до 48,2, а в аптеке А2 – от 7,2 до 30,6 что в днях соответствует интервалам 6,5-1,8 и 12,5-2,9 соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в аптеке А1 исследуемые товарные разновидности реализуются с большей скоростью, чем в аптеке А2. Средний объём сбыта данных товаров в аптеке А1 за 2004 год в 2,3 раз больше, чем в аптеке А2. Характерным является то, что объёмы сбыта отдельных товарных разновидностей могут существенно колебаться в течение года, но общая тенденция показывает увеличение продаж в 2004 году по сравнению с 2003 годом на 22,3% в аптеке А1 и на 7,9% в аптеке А2.

Детальный анализ изучаемой номенклатуры показал, что лидерами по скорости продаж в 2003 году в аптеке А1 были: валерианы настойка 25 мл (К т/об=48,2 за I квартал), а в 2004 году – боярышника настойка 100 мл (К т/об=44,4 за IV квартал). В аптеке А2 в 2003 году быстрее всего оборачивалась пиона уклоняющегося настойка 50 мл (К т/об=30,03 за II квартал), а в 2004 году – пустырника настойка 25 мл (К т/об=12,26).

Провели расчёт коэффициентов корреляции между поквартальными коэффициентами товарооборачиваемости за 2003-2004 годы в аптеке А1 и А2. Полученные коэффициенты корреляции ( $r=0,345$  за I квартал,  $r=0,297$  за II квартал,  $r=0,406$  за III кв,  $r=0,720$  за IV квартал) для аптеки А1 свидетельствуют о тесной взаимосвязи между поквартальной товарооборачиваемостью исследуемых товарных разновидностей за 2003 и 2004 годы. Данное обстоятельство говорит о том, что ассортимент в этой аптеке находится в прямой зависимости от факторов внешней и внутренней среды предприятия, которые характеризуются определённым постоянством и учитываются руководством аптеки. В аптеке А2 наблюдается слабая корреляция между поквартальными показателями товарооборачиваемости за периоды 2003 и 2004 года, что указывает на то, что ассортимент данных препаратов формировался под влиянием случайных факторов.

Большинство экстракционных препаратов имеет широкий спектр фармакотерапевтического действия, поэтому найти прямую зависимость между фактической реализацией препарата и заболеваемостью часто не представляется возможным. В этих случаях при принятии решения об объёмах закупок отдельных товарных разновидностей коммерческие службы фармацевтических предприятий могут руководствоваться данными об их товарооборачиваемости.

Оценка товарооборачиваемости лекарственных средств в натуральных показателях позволяет службе маркетинга фармацевтических производств получать качественные характеристики всего процесса товародвижения, которые могут быть использованы для оценки эффективности работы конкретного посредника.

#### **Библиографический список**

1. Мошкова, Л.В. Новые подходы к формированию мотивационной среды фармацевтического предприятия / Л.В. Мошкова, А.В. Гришин, М.В. Малаховская // *Экономический вестник фармации*. – 2000. - № 8. - С. 119-126.
2. Пащутин, С.Б. Искусство аптечных продаж / С.Б. Пащутин // *Экономический вестник фармации*. - 2002. - № 2. - С. 31-36.
3. Фомина, А.В. Формирование ассортиментной политики / А.В. Фомина, Д.И. Кича / *Новая аптека*. – 2001. - № 2. – С. 33-35.

УДК 614.27:615.45.014.8:658.8

**Г.Т. Харченко, Е.В. Шаталова**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Возможности использования товароведческого анализа для оценки конкурентных преимуществ лекарственных средств**

В 1975 году ГАПУ МЗ РСФСР разработало номенклатурный перечень лекарственных средств, предназначенный для выпуска фармацевтическими фабриками. В него входило 167 наименований лекарственных форм, в том числе настойки, экстракты, спиртовые и водные растворы, мази и пасты. Таким способом было произведено разграничение между ассортиментом фармфабрик и заводов, что позволило в плановом порядке исключить возможность дублирования наименований выпускаемой продукции.

В настоящее время производством данной номенклатуры стали заниматься не только фармфабрики, но и другие, часто вновь образованные фармацевтические производства. Анализ ассортимента 10 наиболее крупных городских аптек Ставропольского края показал, что наряду с Краснодарской, Ростовской, Московской и Санкт-Петербургской фармфабриками поставку препаратов традиционного фабричного ассортимента стали осуществлять 16 фармпроизводств с различными формами собственности. Вследствие этого наблюдается усиление конкуренции между производителями, что при полном насыщении рынка приведёт к необходимости улучшения потребительных свойств выпускаемых товаров.

Целью данного исследования явилось определение конкурентных преимуществ лекарственных средств, выпускаемых различными фармпроизводствами, в отношении показателей упаковки и маркировки.

С помощью методов товароведческого анализа проведено исследование упаковки и маркировки 52 наименований лекарственных средств безрецептурного отпуска, поступающих в аптеки Ставропольского края.

В результате исследования установлено, что все жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного употребления выпускаются фармпредприятиями в одинаковых стеклянных флаконах из бесцветного или оранжевого стекла с двойной укупоркой, мази – в банках и в алюминиевых тубах. По заключению экспертов, функционально–конструктивное решение, организованность объёмно–пространственной структуры, стилевое соответствие первичной упаковки не соответствуют современным требованиям, хотя эти параметры могут существенно улучшить внешнюю привлекательность и конкурентоспособность исследуемых лекарственных средств. Только 17% препаратов, поступающих в продажу, имеют вторичную упаковку в виде картонной пачки и инструкцию по медицинскому применению препаратов. Это конкурентное преимущество в неполной степени, лишь для выпуска некоторых лекарственных препаратов, используют четыре фармацевтические фабрики и ЗАО «Эколаб». Остальные фармпредприятия выпускают лекарственные средства без вторичной упаковки, а инструкцию по применению вкладывают в групповую упаковку, поэтому она чаще всего не доходит до потребителя.

Существенным конкурентным преимуществом в отношении укупорки лекарственных средств является наличие контроля первого вскрытия. Установлено, что контроль первого вскрытия присутствует только для мягких лекарственных форм, упакованных в алюминиевые тубы. Двойная укупорка, состоящая из притёртой пластмассовой пробки и навинчиваемой пластмассовой крышки, обеспечивает герметичность упаковки жидких лекарственных форм, но не препятствует бесконтрольному вскрытию упаковки. Кроме этого, такая укупорка не предусматривает возможность дозированной выдачи лекарств, что приводит к несоблюдению требований гигиеничности и удобства извлечения в процессе применения препарата. Между тем все предприятия, выпускающие исследуемые лекарственные формы, используют только этот вид укупорки.

Изучение маркировки первичной и вторичной упаковки лекарственных средств показало, что содержание текстов на упаковке не всегда соответствует положениям, содержащимся в методических указаниях «Требования к содержанию и написанию текстов графического оформления лекарственных средств».

К числу наиболее часто встречающихся нарушений, допускаемых фармацевтическими производствами, можно отнести случаи, когда на первичной упаковке не указывается международное непатентованное название лекарственного средства, не приводится дозировка или концентрация действующих веществ, не наносится штриховой код, не даётся состав на русском языке с указанием дозировки для многокомпонентных лекарственных средств. Очевидно, что выполнение требований к содержанию и написанию текстов графического оформления лекарственных средств в значительной степени увеличивает их конкурентоспособность, так как способствуют повышению степени информированности населения.

Таким образом, выбор различных вариантов конкурентных преимуществ, производимый с помощью товароведческого анализа, позволяет существенно улучшить потребительные свойства лекарственных препаратов, что в конечном счёте приведёт к увеличению объёмов продаж. К числу таких преимуществ можно отнести:

- современный дизайн первичной упаковки;
- наличие вторичной упаковки;
- более совершенные укупорочные средства;
- удобные дозирующие устройства;
- контроль первого вскрытия препаратов;
- создание фирменного стиля оформления всех выпускаемых лекарственных средств, включая регламентирование цветового и шрифтового решения, наглядность, рекламность, информированность оформления и современный товарный вид.

#### **Библиографический список**

1. *Руководящий нормативный документ РД 9467-002-05749470-93. Выбор тары и укупорки для лекарственных средств.*
2. *Руководящий нормативный документ РД 00001910-14-92. Материалы, применяемые для упаковки лекарственных средств.*
3. *Стрелков, В.Н. Фармацевтическое товароведение: Учебное пособие для фармацевтических вузов и факультетов мед. вузов / В.Н. Стрелков. - Пятигорск, 2003. - 288 с.*

УДК 339.138:615.272.4

**О.В. Хорлякова, Н.Б. Дремова**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Маркетинговый анализ ассортимента гиполипидемических средств**

В настоящее время у населения индустриальных стран отмечается избыточное питание, что способствует появлению заболеваний обмена веществ, в том числе липидов. Поэтому для улучшения качества жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом II типа, ожирением проводится коррекция липидного обмена с применением современных лекарственных средств (ЛС).

В последние десять лет на фармацевтическом рынке России появились лекарственные препараты, корректирующие нарушения липидного обмена. Первоначально они включались в группу ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Но постепенно их ассортимент расширился за счёт предложений средств аналогов, что позволило в классификации ЛС выделить специальную группу – гиполипидемические средства (ГПЛС), основным предназначением которых является нормализация липидного обмена.

Целью данной работы явились комплексные маркетинговые исследования гиполипидемических средств с целью оптимизации лекарственного обеспечения больных с нарушением липидного обмена.

Согласно научным данным, нормализация липидного обмена в настоящее время возможна с помощью воздействия ЛС на различные звенья метаболизма холестерина. Для этой цели применяются следующие фармакологические группы ЛС: статины; фибраты; никотиновая кислота и её производные (НКП); секвестранты желчных кислот (СЖК); ЛС других групп, в т.ч. растительного и животного происхождения, гепатопротекторы, сахароснижающие, антикоагулянты и разные [1,2].

Контент-анализ официальных источников информации о ЛС (*Государственный реестр ЛС 2002-2004 годов издания; Энциклопедия лекарств (2004); Регистр ЛС России 2001, 2003 годов; Справочник Видаль 1999–2004 годов*) позволил сформировать информационный массив ассортимента ГПЛС. В нём приведены сведения о ЛС, их составе, МНН, торговых названиях, формах выпуска лекарственных препаратов, регистрационные номера, фирмы и страны производители, коды по АТС-классификации в соответствии с вышеуказанными группами.

ГПЛС по своему составу в основном являются монокомпонентными препаратами – 75,8% ассортимента; относятся к производным фибровой кислоты – 20,9% или статинам – 20,9%; выпускаются в виде твёрдых лекарственных форм – 91,2%, среди которых преобладают таблетки – 60,2%; производятся за рубежом – 79,1% и поступают на российский рынок большей частью из Германии – 23,6%. Степень обновления ассортимента за 1998-2004 годы составляет 16% ( $I_o=0,16$ ) [3].

В исследовании был проведён ситуационный анализ предложений ГПЛС, имеющихся на фармацевтическом рынке г. Курска. В основу исследования был положен контент-анализ ассортимента ЛС в 34 аптеках с разной формой собственности г. Курска (табл. 1).

Таблица 1 – Структура ассортимента ГПЛС на локальном рынке г. Курска

Наименование группы ЛС	Всего ЛП		Отечественные		Зарубежные	
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %
1. Статины	12	22,2	—	—	12	100,0
2. Фибраты	6	11,1	—	—	6	100,0
3. НКП	12	22,2	9	75,0	3	25,0
4. Препараты др. групп, в т.ч.	24	44,5	8	33,3	16	66,7
4.1. ГПЛС растительного и животного происхождения	12	22,2	5	41,7	7	28,3
4.2. Гепатопротек-торные	5	9,3	1	20,0	4	80,0
4.3. Сахароснижающие	2	3,7	—	—	2	100,0
4.4. Антикоагулянты	1	1,9	1	100,0	—	—
4.5. Разные ГПЛС	4	7,4	1	25,0	3	75,0
Итого:	54	100,0	17	31,5	37	68,5

В ходе исследования установлено, что локальный фармацевтический рынок предлагает целевому сегменту потребителей значительный ассортимент средств, применяемых для коррекции липидного обмена. Общий ассортимент ГПЛС с учётом всех форм выпуска составляет 54 лекарственных препарата и 37 торговых названий, что составляет 59,3% от общего ассортимента ГПЛС, зарегистрированных в России; выпускаются они в виде твёрдых лекарственных форм – 87,0%, преобладают таблетки – 68,1%; производятся за рубежом – 68,5%, в основном в Германии – 35,2%; степень обновления ассортимента составляет 0,20 [4].

По итогам наших исследований проведён сравнительный анализ ассортимента российского и локального рынков ГПЛС, по результатам которого можно сделать заключение о том, что их значения близки, например, доля монопрепаратов в структуре рынка составляет 70,4-75,8%, доля статинов 20,9-22,2%. Но на рынке г. Курска доля препаратов никотиновой кислоты и её производных больше и составляет 22,2%. По другим показателям имеется разница в значениях от 4 до 12%. Вместе с тем можно констатировать, что проблемы доступности ГПЛС на локальном рынке нет, т.к. основные для потребителя параметры рынка российского отражены на локальном уровне.

#### Библиографический список

1. Аронов, Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов. – М.: Изд-во «Триада-Х», 2000. – 412 с.
2. Грацианский, Н.А. Гиполипидемические средства / Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1994. – № 3. – С. 49-69.
3. Дремова, Н.Б. Аналитический обзор средств, влияющих на липидный обмен / Н.Б. Дремова, О.В. Хорлякова // Экономич. вестн. фармации. – 2002. – № 3 – С. 67-75.
4. Хорлякова, О.В. Анализ ассортимента ГПЛС на уровне локального рынка / О.В. Хорлякова // Сб. тр. юбилейной межвуз. науч. конф. КГМУ и сессии Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН, посвящ. 70-летию КГМУ: в 2-х ч. – Курск: КГМУ, 2005. – Ч II. – С. 56-57.

УДК 614.27:[364+331.34]

**Ю.М. Хотиль, Г.А. Федоренко, Н.А. Хотиль**

Муниципальное унитарное предприятие ЦРА № 29, г. Спасск-Дальний  
Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### Проблемы и перспективы системы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан России

С 1 января 2005 года началась реализация самого масштабного проекта в сфере льготного лекарственного обеспечения российских граждан. Количество льготников в г. Спасске и в Спасском районе – 8760 чел.

МУП ЦРА № 29 имеет многолетний опыт работы с льготными категориями граждан. Кроме того, система бесплатного отпуска лекарств была и остаётся функцией аптеки, поэтому с начала декабря 2004 года сотрудни-

ки аптеки начали готовиться к нововведениям: изучали закон, проводили совещания, обучали врачей, было организовано информирование населения через средства массовой информации, телефоны горячей линии, круглые столы. Аптека готовилась встретить «льготу 2005» во всеоружии, а столкнулась с тем, что 15% рецептов были отсрочены, а часть из них не были обслужены вообще.

В начале периода обстоятельства сложились так, что обеспечение граждан бесплатными лекарствами было ненадлежащим. Заявки аптеки удовлетворялись на 20-37%, количество очередников достигало 2200 человек. Процедура работы с отложенными рецептами отнимала больше времени, чем отпуск медикаментов.

Новая система обеспечения льготников трудоёмка и затратна. Участие в ДЛЮ также предъявило повышенные требования к оборудованию и персоналу аптечных предприятий, вызвало много дополнительных вопросов, которые не находили оперативного решения.

Участие в программе ДЛЮ потребовало от аптеки проведения ряда организационных мероприятий. Потребовалось скорректировать организационную структуру, определить ответственных лиц, чётко распределить обязанности, пересмотреть должностные инструкции. Сумма первоначальных расходов по организации работы в системе ДЛЮ превысила 600 тыс. руб. – это мебель, компьютеры, холодильники.

Опыт работы первого полугодия выявил необходимость выделения самостоятельных торговых площадей для оптимизации обслуживания льготных категорий граждан. В аптеке № 29 организован отдел льготного отпуска, выделен отдельный торговый зал на 3 рабочих места площадью 28 кв. м с отдельным входом, оснащённым их компьютерной техникой и программным обеспечением. Ещё одно рабочее место организовано в подведомственной аптеке, расположенной на территории с. Спасское. Такие преобразования позволили не допустить снижения розничного товарооборота.

МУП ЦРА № 29 кроме г. Спасска обслуживает льготников Спасского района. Особое внимание совместно с администрацией ЦРП было обращено на доступность ДЛЮ сельскому населению. Спасский район площадью 425 тыс. га имеет 2030 льготников, которые обеспечиваются через аптечную сеть МУП ЦРА № 29. Филиалы принимают льготные рецепты, регистрируют их в журнале в определённые дни передают в аптеку. Затем автотранспортом аптеки медикаменты доставляются в филиалы. Если в селе нет аптечного пункта, население получает медикаменты через фельдшеров и соцработников – это им вменено в обязанность.

Для удобства льготных категорий граждан филиалы МУП ЦРА № 29, расположенные в микрорайонах города, принимают льготные рецепты и передают в аптеку № 29. Организация рабочих мест в филиалах по выдаче льготных рецептов более затратна.

В аптеку обратилось с начала года по 01.09.2005 5682 льготника, что составляет 64,8%. С начала 2005 года обслужено 65,58 тыс. рецептов на сумму 12440851 руб., что в 2,5 раза больше, чем в соответствующий период прошлого года.

Из месяца в месяц растёт объём отпущенных лекарств по ДЛЮ, а, значит, улучшается обеспечение льготных категорий граждан: от 860 тыс. в феврале до 2,2 млн. в августе (в 2,5 раза). В отдельные дни отпуск по ДЛЮ превышает объём розничных продаж. В день обслуживается от 400 до 500 рецептов.

В сентябре каждый льготник получил медикаментов на сумму 878 руб., а средняя стоимость одного рецепта составила 237 руб.

Таким образом, свет в конце тоннеля «появился» в августе, когда на отсроченном обслуживании осталось 213 рецептов, – это в 10 раз меньше чем в июле.

Основной проблемой остаётся несвоевременная поставка ЛП. Кроме этого УФО компенсировала только 45% практических затрат. Т.е. на данном этапе аптека решает федеральные проблемы за счёт собственных средств.

Неритмичное поступление медикаментов крайне негативно отразилось на обеспечении льготников, что привело к отказам от льгот.

По данным Пенсионного фонда по состоянию на 01.10.05 общее количество заявлений граждан, отказавшихся от набора социальных услуг, составило 4000, что составило 45,6% от общего числа льготников, по РФ этот показатель составляет в среднем 43%.

Основные причины отказов граждан от соцпакета:

- невозможность по различным причинам своевременно начать лечение (дефектура, очередь в ЛПУ);
- назначение врачами дешёвых и малоэффективных препаратов.

По статистике за август 53% льготников получили медикаментов на сумму ниже 450 руб., из них 13% – до 100 руб. По мнению больных дорогие препараты врачи выписывают только после настоятельных обращений.

Отсутствие конкурсов на поставки не позволило и спустя 9 месяцев решить все проблемы в системе ДЛЮ. Прорывом в данной ситуации могло бы стать предоставление крупным аптекам, имеющим длительные хозяйственные связи с поставщиками и ассортимент около 5000 наименований, право самостоятельно проводить закупку ЛС для системы ДЛЮ. Требуется оперативный контроль за рациональным назначением ЛС и расходованием на эти цели бюджетных средств.

Девятимесячный опыт функционирования системы ДЛО показал необоснованный рост назначений ЛС медицинскими работниками. При сохранившемся количестве больных по отдельным нозологическим формам, объём отпуска увеличился в несколько раз. Отмечаются неоднократные попытки больных вернуть полученные ранее ЛС и получить денежную компенсацию.

Существенным сдерживающим фактором явилось нерациональное распределение торговых надбавок, поддержка платежей или их отсутствие за ЛС, отпущенных бесплатно. Низкий уровень информационной логистики, несовершенство отчётности, отсутствие чёткого порядка документооборота также внесли свой негативный образ в перспективный проект.

Анализ полученного опыта работы в системе ДЛО, затраченные материальные, трудовые, информационные ресурсы должны найти отклик на различных уровнях управления дать новый импульс развитию системы ДЛО.

УДК 615.28.03:614.27:658.6`7`8

**Е.В. Челомбитько, С.А. Парфейников**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Фармакоэкономическое обоснование внедрения новых фторхинолонов для терапии осложнённых инфекций**

Фторхинолоны являются на сегодняшний день одним из наиболее эффективных классов химиопрепаратов. Они отличаются выраженной антимикробной активностью, широким спектром действия, созданием высоких концентраций в тканях и клетках макроорганизма и относительно низкой частотой побочных эффектов.

Фторхинолоны обладают оригинальным механизмом действия (ингибируют фермент ДНК-гиразу бактерий) и поэтому могут подавлять патогены, устойчивые к аминогликозидам и бета-лактамам. В ряде наблюдений, в которых сравнивали активность различных противомикробных препаратов против грам(-) нозокомиальных бактерий, подчеркивается близость эффектов новых фторхинолонов и таких мощных антибиотиков, как цефтазидим, цефепим, имипенем, в том числе против штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра. Более того, фторхинолоны могут превосходить эти антибиотики по активности против *E. coli* – основного патогена при мочевых инфекциях и против *S. maltophilia*, актуального возбудителя пневмоний у больных со сниженным иммунитетом. Примечательно, что к фторхинолонам не описано развитие резистентности атипичных (внутриклеточных) патогенов.

Целью настоящих исследований являлась оценка конкурентоспособности фторхинолонов третьего и четвертого поколений, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Методы исследования: методы параметрических, сводных параметрических индексов и квалиметрических оценок, а также метод экспертных оценок.

При проведении экспертного опроса было выявлено, что только некоторые врачи имеют опыт применения новых фторхинолонов. В Зеленокумском, Левокумском, Арзгирском, Степновском районах у практикующих врачей нет опыта применения новых фторхинолонов. Также в ассортименте аптек вышеуказанных районов не было спарфло, таваника или авелокса. В городских больницах г. Ставрополя, г. Благодарного, г. Пятигорска, г. Железноводска, г. Георгиевска врачи применяют новые фторхинолоны (в 2004 г. в некоторых больницах были закупки).

По мнению врачей, имеющих опыт применения исследуемой группы лекарственных средств, новые фторхинолоны обладают внутри группы выраженными преимуществами перед ранними: ципрофлоксацином (цифраном, цифраном ОД, ципролетом и др.), офлоксацином (таривидом) прежде всего за счёт широкого спектра действия и низкой минимальной пороговой концентрации в отношении наиболее распространённых возбудителей. Кроме того, спарфлоксацин (спарфло), левофлоксацин (таваник) и моксифлоксацин (авелокс) обладают выраженными преимуществами и в отношении антибактериальных препаратов других групп. Так, например, новые фторхинолоны и «модный» среди врачей азитромицин (сумамед) имеют сходный спектр действия: они эффективны против грам(+) и грам(-) микроорганизмов, а также против внутриклеточных. Активность против *H. influenza*, которая является частым возбудителем инфекций верхних дыхательных путей, у макролидов ниже, чем у фторхинолонов. Также эксперты отмечали растущую резистентность микроорганизмов в азитромицину, в частности у *Chlamidia trachomatis*.

Спарфлоксацин (спарфло), левофлоксацин (таваник) и моксифлоксацин (авелокс) относятся к новому поколению фторхинолонов и обладают сходным спектром действия и показаниями к применению. Однако каждое из этих лекарственных средств имеет свои преимущества, которые должен знать практикующий врач. Так, у левофлоксацина (таваника) существуют формы выпуска для приёма внутрь и внутривенного введения, а у спарфлоксацина (спарфло) и моксифлоксацина (авелокса) зарегистрированы только формы для приёма внутрь. Этот факт имеет большое значение при хирургических вмешательствах, в реанимации. Однако у спарфлоксацина в отличие от других препаратов самый большой период полувыведения, что позволяет применять его од-

нократно. Левофлоксацин (таваник) рекомендуется применять в зависимости от тяжести заболевания до 2 раз в день. Также у спарфлоксацина самая высокая концентрация в альвеолярных макрофагах и других клетках легочной ткани, что делает его наиболее эффективным в данной группе при инфекциях дыхательных путей (в том числе и при терапии внебольничной пневмонии). Также при наличии противопоказаний к препаратам I ряда в терапии туберкулеза получены положительные результаты при заместительной терапии препаратом спарфло.

При ценовой оценке исследуемых лекарственных средств выявлено, что стоимость курса лечения осложненных инфекций, например, спарфло и сумамедом примерно одинакова (у сумамеда незначительно выше). Но, учитывая растущую резистентность штаммов микроорганизмов к макролидам, более целесообразным врачи считают назначение фторхинолонов. Если рассматривать курсовую стоимость лечения спарфлоксацином (спарфло), левофлоксацином (таваником) и моксифлоксацином (авелоксом), то затраты на лечение при приеме спарфлоксацина (спарфло) значительно меньше при практически равных результатах лечения.

Таким образом, фармакоэкономически целесообразно внедрение в схемы лечения осложненных инфекций различной этиологии новых фторхинолонов.

#### Библиографический список

1. Падейская, Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике / Падейская Е.Н., Яковлев В.П. – М.: Логата, 1998. – 352 с.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей / Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. – М.: Литтерра, 2004. – 874 с.
3. Чучалин, А.Г. Формуляр лекарственных средств: проблемные вопросы / А.Г. Чучалин, В.С. Шухов, Дж.Р. Харпер // РМЖ. – 1999. – С. 537-542.
4. Springklee, M. Safety and tolerability profile of moxifloxacin / M. Springklee, C. Reither, J.M. Meyer // Clin Microbiol Infect. – 1999. – P. 140-145.
5. Langtry H.D., Lamb H.M. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract / Drugs. – 2000. – P. 487-515.

УДК 615.276.036:614.27:658.8

**В.А. Чепракова, И.Н. Андреева**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Оценка конкурентоспособности нестероидных противовоспалительных препаратов, селективно блокирующих циклооксигеназу-2, при терапии ревматологических больных

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из основных групп лекарственных средств, применяемых при лечении ревматоидного артрита. Большинство «стандартных» НПВП способно подавлять активность обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ), поэтому их применение часто ограничено из-за развития побочных эффектов, в первую очередь – со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Субъективные симптомы со стороны ЖКТ встречаются примерно у трети больных, а в 5% случаев представляют серьезную угрозу жизни пациентов.

Целью исследования явилось изучение врачебных назначений НПВП, селективно блокирующих ЦОГ-2 у ревматологических больных и анализ их эффективности, безопасности и экономической доступности в сравнении с «классическими» НПВП.

Спрос на лекарственные препараты (ЛП) формируется в основном врачами, а потребление ЛП обусловлено заболеваемостью людей, что предполагает ограничение ёмкости рынка численностью больных, применяемыми методиками лечения и покупательной способностью населения. Поэтому для получения объективных данных одним из методов, используемым при исследовании, являлся социологический (метод экспертных оценок). Также были использованы методы сравнительной оценки конкурентоспособности, экономико-математического анализа. Исследование проводилось на основе данных доказательной медицины, полученных из литературных источников. Также использовались схемы врачебных назначений, данные прайс-листов дистрибьюторов, результаты мониторинга цен розничного фармацевтического звена.

Современный врач располагает значительным арсеналом антиревматических средств, которые назначаются с первого дня установления диагноза ревматизма. Но при неадекватном выборе дешёвого, но в конкретном случае недостаточно эффективного ЛП резко возрастают затраты на амортизацию лечебного и диагностического оборудования и т.д.

При проведении исследований врачи отметили, чтобы говорить об эффективности НПВП, их следует принимать не менее двух недель в оптимальной терапевтической дозе. Учитывая то, что ревматологические больные – это в основном люди пожилого возраста, страдающие сопутствующими заболеваниями, такими, как гастропатологии, гипертоническая болезнь и т.д., особо пристальное внимание следует уделять проблеме безопасного применения НПВП. Врачи, участвующие в экспертной оценке, отметили, что селективные НПВП в отно-

шении ЦОГ-2 реже вызывают развитие НПВП-гастропатии. Также отмечена прямая зависимость между применением НПВП и развитием гипертонической болезни. Неселективные НПВП могут привести к повышению артериального давления (АД) не только у больных артериальной гипертензией, но и у лиц с нормальным АД за счёт ингибции системного и локального, внутривисцерального синтеза простагландинов. Известно, что постоянный приём НПВП вызывает у пациентов увеличение АД в среднем на 5,0 мм рт. ст., кроме того, за счёт лекарственного взаимодействия назначение НПВП пациентам, получающим по поводу артериальной гипертензии  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и диуретики, приводит к снижению гипотензивного эффекта.

Среди НПВП, представленных в разработанной анкете эксперта, врачи выделили диклофенак, вольтарен, найз, нимесил, мовалис и целебрекс как наиболее эффективные. Часто назначаются такие препараты, как диклофенак, найз, нимика за счёт ценовой доступности. Опыта применения таких НПВП, как пролид, мелокс, виокс, рофика, нимегесик у врачей исследуемого региона практически нет. Относительно удобства применения, экспертами был отмечен «золотой стандарт» НПВП – диклофенак, который имеет различные формы выпуска, а также найз, нимесил, мелоксикам и целебрекс, которые удобны при назначении в амбулаторных условиях (их следует применять два раза в день, что удобнее для пациента, чем трёх-четырёхкратный приём классических НПВП).

Нимесулид был разработан еще в 1985 г. и является одним из первых НПВП, при изучении которого продемонстрирована высокая селективность в отношении ЦОГ-2 и накоплен большой клинический опыт. В многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что нимесулид примерно в 5-20 раз более селективно ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Большой интерес представляет и тот факт, что нимесулид обладает широким спектром ЦОГ-независимых эффектов, которые могут определять его противовоспалительную, анальгетическую и хондропротективную активность.

Нимесулид можно считать одним из наиболее фармакоэкономически эффективным в ряду НПВП, обладающих сходной противовоспалительной активностью. Нимесулид имеет ценовые преимущества перед другими эффективными ингибиторами ЦОГ-2 (мелоксикама и целекоксиба).

Рассмотрим клинико-экономические результаты применения найза, например, у больных остеохондрозом шейно-грудного и поясничного отделов позвоночника. Так, при использовании найза в дозе 200 мг в сутки в течение 14 дней у данной группы больных полное купирование болевого синдрома было достигнуто у 85% больных, а у 15% было отмечено значительное уменьшение его выраженности (Л.И. Катальникова, 2002). Теперь рассчитаем показатель стоимость/эффективность. Для найза этот показатель составил 0,83. Использование диклофенака натрия (вольтарена) также весьма эффективно у этих категорий больных. Эффективность этого НПВП в дозе 100 мг в сутки по данным различных авторов составляет 88-97%. Расчётное значение показателя стоимость/эффективность для диклофенака – 2,5, что превышает затраты на найз в 3 раза.

Рассматривая эту же целевую группу больных, которые принимают НПВП – с остеоартрозом, смоделируем экономические аспекты применения неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на 100 больных в течение 1 месяца. Стоимость применения, например, индометацина в дозе 125 мг в сутки на этот период составит в среднем 7,5 тыс. руб. Учитывая, что потенциально 20 больных из каждой сотни лечившихся неселективными НПВП получают осложнения, дополнительные расходы на лечение НПВП-гастропатии составят 4700 руб./чел. (В.А. Насонова и соавт., 2000). Поэтому средняя стоимость лечения 100 больных остеоартрозом недорогими неселективными НПВП с учётом лечения НПВП-гастропатий будет стоить 94 000 рублей. Немного меньше будет стоить лечение селективным ЦОГ-2 целебрексом. Стоимость лечения мовалисом обойдётся в 1,5 раза, а найзом – в 4,5 раза доступней по цене. Следует учесть ещё и то, что при применении, например, диклофенака, у 16 больных гипертонической болезнью из 20, приходится увеличивать дозу антигипертензивных средств. Этот фактор также будет способствовать повышению стоимости лечения.

Диклофенак в суппозиториях по 50 мг № 10 имеет среднюю стоимость 72 руб. Стоимость на полный курс лечения 6 месяцев составит 1,3 тыс. руб./ на 1 больного, что выше стоимости найза в 1,2 раза.

К достоинствам нимесулида относится также и то, что он может применяться у детей с неблагоприятным аллергологическим анамнезом, когда применение салицилатов и ибупрофена небезопасно.

Так, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в стационарных условиях позволяет экономить значительное количество материальных ресурсов не только из-за собственной оптимальной цены препарата, но и за счёт меньшего количества побочных эффектов, удорожающих применение индометацина, диклофенака и других НПВП. Замена этих средств на найз позволяет уменьшить расходы, в зависимости от нозологии, в несколько раз.

Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 сравнима с «классическими» НПВП, но отличается более благоприятным профилем токсичности. Фармакоэкономический анализ свидетельствует о преимуществах исследуемых лекарственных средств по сравнению с диклофенаком, в первую очередь в связи с более низкой частотой возникновения побочных эффектов.

#### **Библиографический список**

1. Андрианова, Г.Н. Анализ регионального рынка по результатам анкетного опроса (Тюменской области) / Г.Н. Андрианова, С.Г. Сбоева // *Эконом. вестн. фармации.* – 2000. - № 3. – С. 100-105.

2. Насонов, Е.Л. *Нестероидные противовоспалительные препараты* / Е.Л. Насонов. - М., 2000. - 143 с.
3. Насонов, Е.Л. *Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные* / Е.Л. Насонов // РМЖ. – 2001. - № 9. - С. 636-639.
4. Насонова, В.А. *Рациональное применение НПВП в ревматологии* / В.А. Насонова // РМЖ. – 2002. – № 6. – С. 302-306.
5. Rainsford, K.D. *Nimesulid: overview of properties and application* / K.D. Rainsford // *Drugs of Today*. – 2001. - P. 3-7.

УДК 339.138;615.225

**О.В. Черепкова, В.Л. Базарный, Н.Г. Филиппенко**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

### **Фармакоэкономическое обоснование выбора лекарственных средств для лечения ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью в условиях стационара**

Сердечно-сосудистые заболевания в течение многих лет являются главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, включая Россию (55% от общей смертности). Среди российских мужчин 45-74 лет 87,5% случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт, а доля указанных заболеваний в структуре общей смертности составляет 40,8%. У женщин того же возраста доля ИБС и инсульта в общей смертности – 45,4%. Особенно велика смертность от ИБС у лиц 65 лет и старше [4].

Применение лекарственных препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз у больных с ИБС является одной из основных задач здравоохранения [3].

Объём государственного финансирования здравоохранения в настоящее время недостаточный. Вследствие этого происходит сокращение масштабов профилактики заболеваний, объёмов льготного и бесплатного обеспечения лекарственными средствами отдельных категорий и групп населения. В особенно сложном положении оказываются наименее обеспеченные группы населения. Всё больше больных вынуждены отказываться от лечения и приобретения нужных лекарств. В связи с этим рациональное использование имеющихся ресурсов становится первоочередной задачей здравоохранения [2].

Фармакоэкономика предполагает идентификацию, измерение и сравнение стоимости лекарственных средств, используемых при оказании медицинской помощи, с обязательным учётом результатов лечебно-профилактического вмешательства [1-3].

Целью исследования являлось фармакоэкономическое изучение лекарственного компонента, используемого в терапии ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ).

Изучены истории болезни пациентов, страдающих ИБС, находившихся на лечении в кардиологическом отделении *Городской больницы № 1 г. Курска* в 2004 году. Было обработано 209 историй болезни с диагнозом ИБС, что составляло около 5,2% от числа больных, пролеченных в больнице № 1 за 2004 г.

На первом этапе изучили медико-социальные характеристики выборки. Установлено, что ИБС – стенокардией, как правило, сочетается с артериальной гипертензией, болеют чаще мужчины (57%), доля женщин составила 43% соответственно.

Возрастные группы пролеченных больных колебались от 31 до 93 лет. Возраст пролеченных больных составил, в среднем, 65 лет для мужчин, 69 лет для женщин. Давность заболевания, в среднем, составила 7,7 года для мужчин, 8,5 лет для женщин. Наиболее распространённой является стенокардия, в сочетании с артериальной гипертензией третьей степени (60%) – 126 человек.

На следующем этапе была изучена взаимосвязь между уровнем диастолического артериального давления при поступлении больных в стационар с клиническим диагнозом: «ИБС – прогрессирующая стенокардия в сочетании с артериальной гипертензией», и при выписке с такими показателями, как пол, возраст, давность заболевания. Установлено, что взаимосвязь между исходным уровнем диастолического артериального давления и уровнем диастолического артериального давления при выписке из стационара существует только с полом пациентов.

У женщин исходный уровень диастолического артериального давления в среднем выше по сравнению с мужчинами (разница составляет около 6 мм.рт.ст.). Значения диастолического артериального давления при выписке из стационара почти одинаковы для мужчин и женщин. Взаимосвязь рассматриваемого показателя с возрастом и давностью заболевания отсутствует.

Проведён анализ структуры комбинированной терапии ИБС. Установлено, что комбинации лекарственных средств, указанные в «*Федеральном руководстве*» как эффективные, были использованы у 34% больных; 27% назначений приходится на комбинации, указанные как малоэффективные. На комбинации другого состава приходится 38%.

При изучении лекарственной терапии для лечения стенокардии и сопутствующего заболевания артериальная гипертензия, были использованы различные комбинации препаратов из трёх фармакотерапевтических групп (ФТГ) ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ)).

Лечение с использованием препаратов одной ФТГ (мототерапия) проводилась у 11,5% пациентов, из которых 6% лечились  $\beta$ -адреноблокаторами, 0,5% – блокаторами кальциевых каналов, 5% – ингибиторами АПФ.

У 62% пролеченных больных применялись двухкомпонентные схемы лечения, 25% были пролечены препаратами трёх ФТГ.

1,5% пролеченных больных медикаментозную терапию из вышеперечисленных ФТГ не получали.

В процессе лечения использовались различные комбинации препаратов:

- $\beta$ -адреноблокатор + ингибитор АПФ;
- $\beta$ -адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов;
- блокатор кальциевых каналов + ингибитор АПФ;
- $\beta$ -адреноблокатор + ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов.

Комбинация « $\beta$ -адреноблокатор + ингибитор АПФ» зафиксирована у 57 человек (27%), « $\beta$ -адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов» – у 9 человек (4%), «блокатор кальциевых каналов + ингибитор АПФ» – у 63 человек (31%), 53 человека (25%) – пролечены с использованием комбинации « $\beta$ -адреноблокатор + ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов».

Рассчитаны затраты на лекарственный компонент, используемый при лечении ИБС с учётом цифр диастолического артериального давления. По результатам исследования группе больных № 1 с небольшой разницей в диастолическом артериальном давлении, рекомендовано проведение амбулаторного лечения с использованием немедикаментозных методов терапии, в группе № 2 наиболее затратной явилась схема лечения, состоящая из эналаприла и верапамила (затраты на одного больного в сутки составили около 44 рубля), а менее затратной – монокомпонентная схема лечения, состоящая из препарата пропранолол (затраты на одного больного составили около полутора рублей в сутки в оптовых ценах).

В группе № 3 была применена наиболее затратная схема, также состоящая из эналаприла и верапамила (81,37 рубля). Среди рассмотренных вариантов медикаментозной терапии наиболее приемлемым по критерию «затраты – эффективность» является двухкомпонентная схема лечения, состоящая из препарата пропранолол + нифедипин (затраты на одного больного составили 18,84 рубля).

Таким образом, по результатам проведённого фармакоэкономического анализа определены оптимальные для проведения лечебных мероприятий комбинации лекарственных средств, с учётом основного и сопутствующего заболевания.

Практическая значимость результатов исследования позволяет повысить обоснованность решений, принимаемых врачами при выборе лекарственных средств, что способствует достижению терапевтического эффекта проводимого лечения при одновременной минимизации затрат.

#### **Библиографический список**

1. Быстрова, С.В. *Формулярная система. Методология фармакоэкономического анализа* / С.В. Быстрова. - Курск: Изд-во КГМУ, 2003. - 72 с.
2. Гареева, Е.Р. *Фармакоэкономический анализ затрат для лечения больных ХСН* / Е.Р. Гареева // *Экономический вестник фармации*. - 2002. - № 2. - С. 47-52.
3. Дремова, Н.Б. *Методическое обеспечение фармакоэкономических исследований в условиях аптеки* / Н.Б. Дремова // *Новая аптека*. - 2003. - № 8. - С. 18-24.
4. Карпов, Ю.А. *Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний* / Ю.А. Карпов // *Фарматека*. - 2004. - № 8. - С. 24 -28.

УДК 615.225

**А.В. Чуланова, Б.Б. Сысуев**

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

### **Оценка потребности населения и ЛПУ г. Волгограда в лекарственных средствах аптечного изготовления**

Обеспечение доступности лекарственных препаратов для лечебно-профилактических учреждений и населения, а также стимулирование их отечественного производства является одним из приоритетных направлений реализации государственной политики в сфере здравоохранения. Аптечное изготовление лекарственных средств по-прежнему остаётся достаточно востребованной фармацевтической услугой, особенно для социально уязвимых категорий населения и лечебно-профилактических учреждений страны [1].

Однако дальнейшее развитие фармацевтического рынка сопровождается сокращением номенклатуры и объёмов лекарственных препаратов аптечного изготовления, а также сокращением числа производственных ап-

тек. За последнее десятилетие удельный вес индивидуально изготавливаемых лекарственных препаратов в товарообороте аптек существенно снизился, что обусловлено ростом ассортимента готовых лекарственных препаратов, высокими затратами и низкой рентабельностью внутриаптечного изготовления, необходимостью соблюдать специальные требования, дополнительным контролем со стороны контрольно-аналитических лабораторий и других регулирующих этот процесс организаций [2].

Семнадцать производственных аптек г. Волгограда готовят лекарственные формы и парафармацевтические средства в значительном объёме на базе действующих компонентов, принадлежащих различным фармакологическим группам. Эти композиции, как правило, представлены в виде:

- твёрдых лекарственных форм (с преобладанием порошков);
- жидких лекарственных форм, в основном, истинных растворов;
- мягких лекарственных форм, преимущественно мазей;
- лекарственных форм стерильного и асептического изготовления, в том числе инфузионных растворов.

Кроме того, встречаются парафармацевтические композиции, в основном, косметевтика и бальнеологические формы.

В г. Волгограде функционирует более 300 учреждений здравоохранения (табл. 1). Большинству из них необходимы лекарства аптечного изготовления.

**Таблица 1 – Учреждения здравоохранения г. Волгограда**

Наименование	Количество
1. Поликлиники, в т.ч. стоматологические	127
2. Лечебно-диагностические медицинские центры и центры наркологической службы	31
3. Больницы, госпитали, диспансеры	73
4. Служба скорой неотложной медицинской помощи	22
5. Служба охраны материнства и детства	18
6. Санитарно-эпидемиологические учреждения	16
7. Косметологические лечебницы	12
8. Оздоровительные центры и санаторно-курортные учреждения	32
Итого:	331

В настоящее время (2005 г.) в г. Волгограде функционируют 32 муниципальных аптеки. Из них производственной деятельностью занимаются 17 аптек, в том числе 5 – межбольничных. Экономическое положение в сфере снабжения ЛПУ и населения города лекарственными средствами аптечного изготовления определяют 9 аптек. Средние показатели работы аптек за 2004 г. составили: в среднем одной аптекой изготовлено около 100 000 лекарственных форм (8300 лекарственных форм в месяц), при валовом доходе 1,4 млн. руб. в год и средней стоимости одной лекарственной формы 12,66 руб.

По данным Минздравсоцразвития РФ, ежегодно в стационарах страны проводится больше 7 миллионов плановых операций. Учитывая количество оперативных вмешательств и нормы потребления кровезаменителей и инфузионных растворов, можно считать, что социально обоснованная потребность по стране в них составляет до 600 млн. флаконов в год. Потребность для Южного Федерального округа составляет 10-12 млн. флаконов по 400 мл в год.

Потребление инфузионных растворов в Волгоградской области составляет 302 000 литров в год. При этом на одного жителя приходится 0,29 л инфузионных растворов в год. По нормам *Всемирной организации здравоохранения*, потребление инфузионных растворов на одного жителя в цивилизованных странах должно достигать 3 литров в год. Фактическое потребление инфузионных растворов в России составляет 0,6 литра, то есть потенциальная ёмкость рынка очень велика. Потребность в инфузионных растворах удовлетворяется на 95% за счёт внутрибольничного аптечного производства.

Если исходить из минимальной потребности – 0,6 литров в год на каждого жителя, то ежегодное минимальное потребление инфузионных растворов по Волгограду должно составлять:

1 556 400 флаконов по 400 мл, т.е. каждая крупная производственная аптека в г. Волгограде должна изготавливать 172 933 флаконов в год (14 411 флаконов в месяц). Таких объёмов аптека пока не производит, т.е. г. Волгоград испытывает потребность в насыщении рынка инфузионными растворами аптечного изготовления.

В настоящее время рецептура производственных аптек распределяется по лекарственным формам, относящимся к различным дисперсным системам следующим образом:

- твёрдые лекарственные формы, в основном, порошки – 4%;
- жидкие лекарственные формы, в том числе истинные растворы, суспензии, эмульсии (для внутреннего применения) – 5%;

- жидкие лекарственные формы для наружного применения – 4%;
- мягкие лекарственные формы (в основном мази, суппозитории) – около 3%;
- стерильные лекарственные формы, в том числе инфузионные растворы – 80%, глазные лекарственные формы – 3,5%.

В табл. 2 дана оценка потребности лечебно-профилактических учреждений в лекарственных формах аптечного изготовления.

**Таблица 2 – Потребность лечебно-профилактических учреждений в лекарственных формах аптечного изготовления**

Наименование лекарственной формы	Потребность по городу, ед./месяц
Стерильные лекарственные формы	129700
Глазные лекарственные формы	5700
Жидкие лекарственные формы для внутреннего применения	8100
Жидкие лекарственные формы для наружного применения	6500
Порошки	6500
Мази	4050
Суппозитории	1600

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что достаточно востребованными являются и такие лекарственные формы, как порошки, мази, глазные лекарственные формы, а также другие классификационно значимые группы.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что в настоящее время в г. Волгограде существует потребность в лекарственных формах аптечного изготовления. Это в свою очередь диктует необходимость сохранения и модернизации существующих производственных аптек, повышения рентабельности их деятельности и увеличения объемов экстенпорального производства с целью повышения качества жизни населения г. Волгограда и Волгоградской области.

#### **Библиографический список**

1. Немченко, А.С. Организационно-экономические аспекты изготовления лекарственных средств в аптеках / А.С. Немченко, А.Н. Гавриленко // Провизор. – 2002. - № 10. – С. 5-10.
2. Левин, М.Б. Разработка системы управления производственной деятельностью / М.Б. Левин, А.В. Солонина, Е.А. Третьякова // Новая аптека. – 2002. - № 6. – С. 43-47.

УДК 615.2/333.13

**Е.Е. Чупандина**

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

### **Методы получения обобщающих оценок хозяйственной деятельности фармацевтических организаций**

Нередко на практике возникают ситуации, когда полученные тем или иным способом обобщающие оценки деятельности фармацевтической организации (ФО) не соответствуют экономической действительности и не оправдывают усилий, затраченных на сбор и обработку данных.

Теоретически обобщающую оценку деятельности целесообразно строить по одному показателю, синтезирующему все стороны деятельности ФО. Во-первых, он должен дать важную информацию в определении характера изменений в результате деятельности ФО, во-вторых, должен дать системную оценку всего комплекса показателей деятельности.

Анализ научных публикаций по данному вопросу позволил выделить несколько подходов, позволяющих получать обобщающие оценки деятельности.

Первую группу формируют методы, основанные на получении детерминированной комплексной оценки: метод сумм, метод балльной оценки комплексного показателя, метод сумм мест. Однако они обладают рядом недостатков. Так, например, использование метода сумм может дать высокую оценку результатов деятельности при значительном отставании одного из частных показателей. Это требует при использовании данного метода построения такой системы показателей, которые отражали бы наиболее важные и существенные аспекты деятельности ФО и оказывали однонаправленное влияние всех оцениваемых показателей на итоговый показатель.

К первой группе относится метод с использованием коэффициента оборачиваемости собственного капитала [1]. Автор предлагает по величине коэффициента оборачиваемости собственности капитала ( $K_{обор}$ ) оценивать финансовое состояние организации: при  $K_{обор}=1$ , финансовое состояние предприятия может быть оценено как

высокое; при  $K_{обор} < 1$  наблюдается ухудшение финансового состояния. Недостатком данного метода является малое число задействованных объектов анализа и невозможность выявления причин возникшего состояния.

Методика, разработанная В.В. Ковалевым и О.Н. Волковой основана на получении единого показателя [2]:

$$N = 25 R_1 + 25 R_2 + 20R_3 + 20R_4 + 10 R_5$$

где  $R_i$  – отношение фактического значения  $N_i$  к нормативному значению  $N_i$ . Выделяется пять коэффициентов: коэффициент оборачиваемости запасов ( $N_1$ ), коэффициент текущей ликвидности ( $N_2$ ), коэффициент структуры капитала (леверидж) ( $N_3$ ), коэффициент рентабельности ( $N_4$ ), коэффициент эффективности ( $N_5$ ).

Коэффициенты уравнения представляют собой удельные веса влияния каждого фактора и определены методом экспертных оценок.

Аналогичная методика предложена группой учёных РУДН для определения рейтинговой финансовой экспресс-диагностики аптечных учреждений [3].

Ко второй группе методов получения обобщающей оценки относится комплексное оценивание хозяйственно-финансового состояния ФО, представленное в работе М.В. Рыжковой и С.Г. Сбоевой [4]. Авторами выделено 7 групп разделов деятельности ФО, содержащих 37 финансовых коэффициентов: имущественное состояние, производственный потенциал, финансовая устойчивость, платёжеспособность, деловая активность, рентабельность, эффективность использования активов. Качественное оценивание финансового состояния предложено проводить по шести комплексным финансовым мультипликаторам: коэффициент стабильности оборотных средств, коэффициент износа основных средств, коэффициент соотношения оборотных и собственных средств, коэффициент текущей ликвидности, продолжительность оборота, рентабельность собственного оборотного капитала. В шкале оценки выделено 4 состояния: благоприятное, удовлетворительное, неудовлетворительное, критическое.

К этой же группе можно отнести и экспресс-анализ финансово-хозяйственной деятельности аптечного предприятия на основе метода аналитических коэффициентов, предложенный учёными Пятигорской государственной фармацевтической академии [5]. Сущность метода заключается в расчёте определённого набора коэффициентов двух блоков: анализа и оценки потенциала предприятия и анализа и оценки результативности его хозяйственно-финансовой деятельности и сравнение полученных результатов с установленными нормативными значениями, показателями конкурентов или изучение исследуемых величин в динамике.

В данной методике недостаточно понятен алгоритм получения оценочной шкалы состояния предприятия.

Большое число работ посвящено разбору и выделению наиболее значимых экономических и финансовых показателей деятельности аптечных учреждений без получения синтетического показателя.

Несмотря на многообразие методик по получению комплексных оценок, сложность хозяйственной деятельности аптечного учреждения и отсутствие явного синтетического показателя по-прежнему оставляет актуальной задачу разработки системы показателей, позволяющих оценить хозяйственную деятельность ФО на основе всестороннего качественного и количественного анализа.

#### Библиографический список

1. Сидоренко, Н. Методические направления комплексного экономического анализа хозяйственной деятельности предприятий / Н. Сидоренко // *Экономический анализ: теория и практика*. - 2004. - № 17. – С. 37-39.
2. Ковалев, В.В. Анализ хозяйственной деятельности предприятия / Ковалев В.В., Волкова О.Н. - М.: ПБОЮЛ «Грищенко Е.М.», 2000. - 424 с.
3. Евдонов, И.Н. Сравнительный финансовый анализ работы аптек разных форм собственности / И.Н. Евдонов, И.В. Косова // *Российские аптеки*. - 2004. - № 7-8. – С. 17-19.
4. Рыжкова, М.В. Логистический менеджмент фармацевтических организаций / Рожкова М.В., Сбоева С.Г. - М.: «Профессионал-Центр», 2003.
5. Кулик, В.В. Методические подходы к экспресс-анализу финансово-хозяйственной деятельности аптечного предприятия / В.В. Кулик, Т.И. Кабанова, А.Г. Нагорнова // *Новая аптека*. - 2001. - № 11. – С. 12.

УДК 615.12:331.108.2

**Е.Ф. Шарахова**

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

### Организационная приверженность фармацевтических специалистов и стабильность аптечных коллективов

Поиск и реализация конкурентных преимуществ – задача любой аптечной организации. Однако эта работа даст свой результат лишь в том случае, если специалисты привержены своей организации и готовы сделать всё возможное для её успеха. Под организационной приверженностью понимается эмоционально положительное

отношение работника к организации, предполагающее готовность разделять её цели и ценности, а также напругенно трудиться в её интересах [1].

Цель настоящего исследования – оценка уровня и степени организационной приверженности фармацевтических специалистов и стабильности аптечных коллективов.

Изучение и оценку приверженности фармацевтических специалистов своей организации проводили с использованием социологических методов: интервью и заочного анонимного анкетирования по специально разработанным анкетам. Всего было опрошено 498 специалистов.

Уровень организационной приверженности определяли как процентное отношение числа специалистов, не испытывающих желание сменить место работы, к общему числу респондентов. По результатам исследования только 59% опрошенных специалистов не имеют желания сменить место работы и готовы продолжать деятельность в своей аптеке.

Среди индивидуальных характеристик фармацевтических специалистов, оказывающих влияние на степень их приверженности своей аптечной организации, важнейшими являются возраст, стаж работы, пол, уровень образования и семейное положение.

Чем старше специалисты, тем в большей степени они склонны проявлять приверженность своей аптеки. Так, из числа опрошенных специалистов, желающих сменить место работы, 46% составляют специалисты в возрасте до 25 лет; 34,3% – в возрасте от 25 до 35 лет; 13,7% – в возрасте от 35 до 45 лет и только 6% – в возрасте старше 45 лет. Методом ранговой корреляции установлена тесная связь возраста специалистов и уровня приверженности ( $\rho=0,8$ ;  $P<0,05$ ).

Стаж работы также является показателем взаимных обязательств специалиста и аптеки. Так, среди желающих сменить место работы, 81,4% специалистов имеют стаж работы в своей аптеке менее 5 лет, а среди специалистов, имеющих стаж работы в своей аптеке свыше 10 лет, желание сменить место работы возникает лишь у 12% ( $\rho=0,9$ ;  $P<0,05$ ).

Женщины чаще, чем мужчины, проявляют приверженность своей аптеке ( $K_a=0,46$ ). Отраслевой спецификой является преимущество женщин в аптечных коллективах. Так, среди опрошенных специалистов, мужчины составили всего 3,4%, из которых почти 65% желают сменить место работы.

Чем выше образовательный уровень фармацевтических специалистов, тем ниже их готовность к проявлению приверженности аптеке (коэффициент Пирсона  $S=0,69$ ;  $P<0,05$ ). Так, уровень организационной приверженности своей аптеке провизоров на 20% ниже, чем у фармацевтов, среди специалистов, имеющих незаконченное высшее фармацевтическое образование и обучающихся по заочной форме обучения, более 60% намерены сменить место работы.

Среди важнейших характеристик работы, оказывающих влияние на приверженность специалистов, основными являются мотивы труда и трудовые ценности. Высокая ценность для фармацевтических специалистов – содержание выполняемой работы – способствует формированию у них высокой степени приверженности своей организации, однако формирование её осуществляется под воздействием организационных факторов, т.е. возможностей, которые созданы в конкретной аптечной организации для удовлетворения основных потребностей и мотивационных приоритетов.

Анализ степени удовлетворённости фармацевтических специалистов аспектами трудовой деятельности и местом работы показал, что около 50% специалистов не удовлетворены местом работы и имеют низкую степень удовлетворённости по аспектам работы, формирующимся под воздействием организационных факторов. Негативные последствия неудовлетворённости трудом первоначально проецируются на степень приверженности специалистов своей аптеке.

Оценку степени организационной приверженности фармацевтических специалистов проводили по результатам анкетирования по специально разработанной оценочной шкале.

Результаты анкетирования показали, что для 24,7% фармацевтических специалистов характерна высокая степень организационной приверженности, которая характеризуется самоотверженным трудом, готовностью к дополнительным усилиям, не ограничивается должностными обязанностями, активным участием в реализации целей аптеки, высоким уровнем ответственности и инициативности.

Специалисты со средней степенью организационной приверженности (43,2%) добросовестно выполняют свою работу, разделяют убеждения, установки, ценности и цели своей аптеки, с интересом относятся к нововведениям, удовлетворены содержанием работы и оценкой её со стороны организации, но не испытывают эмоциональной привязанности к своей аптеке. Они убеждены в целесообразности работы в данной аптеке до тех пор, пока условия, содержание и оценка результатов работы будут их удовлетворять.

Очень высокая степень организационной приверженности, выражающаяся в безусловной преданности и патриотизме по отношению к своей аптеке, характерна лишь для 4,6% специалистов.

Низкая степень организационной приверженности характеризуется умеренной производительностью труда и выжидательной позицией. Исследование показало, что пятая часть провизоров и фармацевтов, работающих в аптеках, отличаются низкой организационной приверженностью. Специалисты в основном справляются со своими должностными обязанностями, но не проявляют инициативы и активного участия в делах аптеки, с на-

стороженностью и некоторым скептицизмом относятся к нововведениям, и зачастую не скрывают своего намерения подыскать себе «лучшую» работу.

Очень низкая степень организационной приверженности проявляется в полном отчуждении специалиста от дел коллектива, нежелании работать в команде. Их деятельность не выходит за рамки должностных обязанностей, хотя они могут и не проявлять неудовлетворенность работой и желания сменить место работы. Как показало исследование, очень низкая степень организационной приверженности характерна для 7,4% специалистов аптечных организаций. Полное отчуждение работников от дел коллектива отчасти связывают с индивидуальными психологическими особенностями работника, а также с организационной культурой и практикующимися методами управления персоналом [2,3].

Качество управления персоналом и кадровая политика влияют на организационную приверженность специалистов и мобильность кадров, которую принято называть текучестью кадров. Текучесть кадров – важнейший показатель динамики персонала аптечной организации. Для оценки текучести фармацевтического персонала аптечной организации использовали показатель – коэффициент текучести специалистов, который рассчитывали как отношение числа покинувших организацию специалистов (за исключением уволенных по сокращению штатов) к среднесписочной численности специалистов.

Анализ динамики специалистов в 120 аптечных организациях показал, что в 26,6% аптечных организаций отсутствовала текучесть специалистов, в 10% аптечных организаций она не превысила 10%, в 22,5% аптечных организаций – 15%, в 16,6% аптечных организаций – 20% и в 16,6% аптечных организаций составила 25% и более. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в настоящее время аптечные коллективы не отличаются высоким уровнем стабильности. Это связано и с национальной тенденцией изменения традиционной модели трудовых отношений и с кадровой политикой аптечных организаций.

#### **Библиографический список**

1. Магура, М.И. *Современные персонал-технологии* / Магура М.И., Курбатова М.Б. – М.: ООО «Журнал «Управление персоналом», 2003. – 388 с.
2. *A methodology for analysis of complex sociotechnical processes* / C.B. Keating, A.A. Fernandez, D.A. Jacobs et al. // *Business Process Management Journal*. – 2001. – V. 7. - № 1. – P. 33-50.
3. Pugh, D.S. *Writers on organizations* / D.S. Pugh, D.J. Hickon. - PENGUIN BOOKS. – 1989.

УДК 615.2/.3.03.07(470+571)

**Р.И. Ягудина, Л.А. Лошаков**

**ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва**

### **Современное состояние системы обеспечения качества лекарственных средств в Российской Федерации**

Обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) становится всё более актуальной проблемой в связи с бурным развитием фармацевтического производства. Известно, что к настоящему времени синтезировано свыше 10 млн. химических соединений. Большая часть химических соединений, используемых в фармакологии, синтезирована и внедрена в практику в последние 30-40 лет. Ежегодно список новых химических веществ, на основе которых создаются новые ЛС, пополняется на 500-1000 единиц.

ЛС как продукт наделён особыми свойствами. Без инновационных препаратов невозможно внедрение новых лечебных технологий. Обеспечение населения эффективными, безопасными и доступными ЛС имеет большое социальное значение. При этом потребитель в большинстве случаев самостоятельно не может оценить качество препарата.

Число зарегистрированных в России ЛС постоянно растёт и в настоящее время превысило 15 тыс. Значительная часть регистрируемых препаратов предназначается для безрецептурного отпуска. Число зарегистрированных генерических копий ряда препаратов уже превышает 100. Всё это затрудняет контроль качества ЛС, поступающих на фармацевтический рынок.

Нормативно-правовая база, регламентирующая качество ЛС, представлена федеральными законами «О лекарственных средствах» и «О техническом регулировании», приказами Минздравсоцразвития России и методическими указаниями, утверждёнными в установленном порядке.

Федеральный закон № 86-ФЗ от 22.06.1998 «О лекарственных средствах» содержит положения о государственном регулировании отношений, возникающих в сфере обращения ЛС, и государственной системе контроля качества, эффективности, безопасности ЛС. В нём даны нормативные определения качества ЛС («соответствие ЛС государственному стандарту качества ЛС»), эффективности ЛС («характеристика степени положительного влияния ЛС на течение болезни»), безопасности ЛС («характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью»). *Стандарт качества ЛС* – нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества ЛС, утверждённый Министерством здравоохранения России (Отраслевой стандарт «Стандарты качества лекарственных

средств. Основные положения» – ОСТ 91500.05.001.00). Государственный информационный стандарт лекарственного средства (Отраслевой стандарт «Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения» – ОСТ 91500.05.0002-2001) состоит из фармакопейной статьи, формулярной статьи, типовой клинико-фармакологической статьи и клинико-фармакологической статьи препарата. Федеральный закон № 184-ФЗ от 27.12.2002 «О техническом регулировании» содержит, в частности, определения понятий «технический регламент» и «стандарт». Технический регламент – документ, который принят международным договором РФ, ратифицированным в порядке, установленном законодательством РФ, Федеральным законом РФ, Указом Президента РФ или Постановлением Правительства РФ и устанавливает обязательные для применения и исполнения требования к объектам технического регулирования. Стандарт – документ, в котором в целях добровольного многократного использования устанавливаются характеристики продукции, правила осуществления, характеристики процессов и пр. Стандартизация в сфере обращения ЛС – это деятельность по разработке и установлению норм, правил и характеристик в целях обеспечения качества, эффективности, безопасности ЛС и их рационального применения. Объектами стандартизации в сфере обращения ЛС являются основные этапы «жизненного цикла» ЛС и основные параметры самого ЛС.

Как известно, жизненный цикл ЛС состоит из синтеза (выделения) ЛС, доклинических испытаний ЛС, по завершении которых возможно получение разрешения на клинические исследования ЛС, клинических исследований с последующей регистрацией ЛС, производства, оптовой и розничной реализации, применения ЛС в рутинной клинической практике. Соответственно, комплекс стандартов включает GLP (правила надлежащей лабораторной практики), GCP (правила надлежащей клинической практики), GMP (правила надлежащей производственной практики), GDP (правила надлежащей дистрибьюторской практики), GPP (правила надлежащей аптечной практики), которые должны войти в основу нормативно-правовой базы системы контроля качества лекарственных средств. Правила проведения доклинических исследований (надлежащей лабораторной практики) описаны в *Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* (Москва, 2005). Правила проведения клинических исследований содержатся в национальном стандарте Российской Федерации *ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»*. В нём содержатся этические и научные требования к качеству планирования и проведения исследований на человеке, а также документального оформления и представления результатов. Соблюдение этих правил служит гарантией достоверности результатов клинических испытаний, безопасности, охраны прав и здоровья испытуемых в соответствии с основополагающими принципами Хельсинкской декларации. Правила надлежащей производственной практики представлены в *ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»*.

Регистрация ЛС, по определению Э.А. Бабаяна, – это процесс последовательных и научно-обоснованных испытательных, экспертных и административно-правовых действий, переводящих с медико-юридических позиций биологически активное вещество в статус лекарственного средства.

Правила надлежащей дистрибьюторской практики описаны в *ОСТ 91500.05.0005-2002 «Правила оптовой торговли лекарственными средствами»* (введёнными в действие Приказом МЗ РФ № 80 от 15.03.2002).

Правила надлежащей аптечной практики регламентирует *Приказ МЗ РФ № 80 от 04.03.2003 «Об утверждении Отраслевого стандарта «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения»*.

При несоответствии качества ЛС стандартам, ЛС подлежит изъятию с рынка. Наиболее частыми причинами отзыва ЛС являются несоответствие качества по показателям «описание», «механические включения», «маркировка», «количественное содержание», «упаковка», «микробиологическая чистота», «посторонние примеси», «цветность, прозрачность», реже по другим параметрам.

Контрольно-разрешительная система по ЛС в Российской Федерации на федеральном уровне представлена *Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор)* и *Научным центром экспертизы средств медицинского применения (ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора)*, в составе которого имеются 5 институтов – *Институт контроля лекарственных средств, Институт стандартизации лекарственных средств, Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств, Институт клинической фармакологии, Институт информации и информационных технологий*.

В настоящее время происходит формирование территориальных органов *Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития*.

В ряде субъектов Российской Федерации открываются филиалы *Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. Это обуславливает правовая база территориальной службы контроля качества ЛС в субъектах Российской Федерации (статья 101 *Федерального Закона № 122-ФЗ от 22.08.2004 г. «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации»*).

Таким образом, система обеспечения качества ЛС в современной России является динамично развивающейся многоуровневой структурой, призванной, в конечном итоге, гарантировать эффективное и безопасное применение ЛС. УДК 614.27:615.45.015.6:658.7'8

Н.Г. Яковлева

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Маркетинговый анализ рынка лекарственных средств, применяемых для лечения наркологических больных в г. Пятигорске

Анализ данных медицинской статистики позволил установить, что ежегодный рост инвалидизации в Российской Федерации вследствие наркологических заболеваний составляет 4%. Ежегодно от алкоголизма в стране умирает до 20 тыс. человек. В сравнении со всеми причинами смертности за период 1998-2003 гг. смерть от приема алкоголя возросла до 176% [1].

Приведённые данные подтверждают актуальность цели исследования по изучению ассортимента локального рынка лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения наркологических больных.

Анализ фармацевтического рынка ЛС для лечения наркологических больных выполнен в течение 2005 г. на базе 13 аптек г. Пятигорска. Согласно *Федерального руководства по использованию ЛС (выпуск VI) 2005 г. и Стандарта лечения Краевого Ставропольского наркологического диспансера* для лечения наркологических больных могут быть использованы ЛС из 13 фармакотерапевтических групп [3].

Исследование выполнено на примере 9 фармакотерапевтических групп, которые наиболее часто используются врачами: наркотические анальгетики и антагонисты, антидепрессанты, нейролептики, ноотропные лекарственные средства, транквилизаторы, средства для коррекции нарушений при алкоголизме и наркомании, специфические антидоты и сорбенты, дезинтоксикационные и плазмозамещающие средства, витамины и родственные препараты.

При изучении качественных характеристик ассортимента выяснили, что фактически фармацевтический рынок г. Пятигорска насыщен ЛС в среднем на 20%. Для выявления сравнительных маркетинговых характеристик изучаемых групп лекарственных средств проводили анализ структуры, полноты и глубины ассортимента [2].

Структуру ассортимента ( $C_a$ ) рассчитывали как долю отдельных фармакотерапевтических групп ( $A_\phi$ ) в общем количестве наименований ЛС, имеющих в аптеке ( $A_6$ ), в %. Коэффициент полноты ассортимента ( $\Pi_a$ ) – определяли как отношение лекарственных форм исследуемых фармакотерапевтических групп (ФТГ), имеющих в аптеке ( $\Pi_\phi$ ), к лекарственным формам ФТГ, зарегистрированным в Государственном Реестре ( $\Pi_6$ ).

Глубину ассортимента ( $\Gamma_a$ ) установили как долю количества наименований ЛС каждой исследуемой ФТГ ( $\Gamma_\phi$ ), с учётом дозировки, фасовки, концентрации и производителя имеющих в аптеке в общем количестве наименований препаратов ЛС исследуемой ФТГ ( $\Gamma_6$ ), разрешенных к применению по Государственному Реестру.

Сравнительная оценка названных коэффициентов представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Основные показатели характеристики ассортимента лекарственных средств

Название фармакотерапевтической группы	Коэффициент		
	Структура ассортимента: $C_a = \frac{A_\phi}{A_6} * 100\%$	Полнота ассортимента: $\Pi_a = \frac{\Pi_\phi}{\Pi_6}$	Глубина ассортимента: $\Gamma_a = \frac{\Gamma_\phi}{\Gamma_6}$
Наркотические анальгетики	0,17	0,25	0,04
Антидепрессанты	0,40	0,75	0,18
Нейролептики	0,53	0,55	0,50
Ноотропные ЛС	0,56	0,80	0,48
Транквилизаторы	0,38	0,60	0,17
Средства для коррекции нарушений при алкоголизме и наркомании	0,26	0,75	0,33
Специфические антидоты и сорбенты	0,18	0,75	0,73
Дезинтоксикационные и плазмозамещающие средства	0,10	0,75	0,60
Витамины и родственные препараты	0,34	0,70	0,37

Как следует из табл. 1, структура ассортимента в среднем по исследуемым фармакотерапевтическим группам имела значение 0,33%. Коэффициент полноты по аптекам базы исследования колебался в пределах 0,25 (наркотические вещества и антагонисты) – 0,8 (ноотропные лекарственные средства). Диапазон глубины составил от 0,04 (наркотические вещества и антагонисты) до 0,73 (специфические антидоты и сорбенты).

В результате анализа качественных и сравнительных маркетинговых характеристик выяснили, что ассортимент фармацевтического рынка изучаемых ЛС в городской сети представлен неполно. Результаты анализа положены в основу разработки методических подходов по совершенствованию лекарственного обеспечения наркологических больных на региональном уровне.

**Библиографический список**

1. Козлова, Е. Последствия алкоголизма излечимы / Е. Козлова // *Фармацевтический вестник*. - 2005. - № 11. - С. 6.
2. Гацан, В.В. Маркетинговые исследования ассортимента лекарственных средств. Основные методики анализа ассортимента фармацевтических товаров: Методическое пособие для аспирантов и студентов при выполнении научно-исследовательской работы / Гацан В.В., Гаврилина Н.И., Михайлова С.А. - Пятигорск, 2005. - С. 18-22.
3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. - М.: «Эхо», 2005. - С. 256-314.

**Эколого-гигиенические  
исследования в области фармации  
и медицины**

УДК 614.88:616-082

*С.Л. Вардосанидзе, Б.А. Гусова*

Министерство здравоохранения Ставропольского края, г. Ставрополь  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Организация экстренной медицинской помощи населению в условиях вооружённых конфликтов**

В условиях вооружённого конфликта задачи медицинского обеспечения населения решаются силами и средствами здравоохранения, находящегося в зоне конфликта, а также службы медицины катастроф субъектов федерации, находящихся вблизи зоны конфликта, особенно тех субъектов, в которые происходит массовая миграция вынужденных переселенцев и где осуществляется их размещение.

В результате боевых действий, как правило, нарушается система обеспечения ЛПУ и населения лекарственными средствами, медицинской техникой и другим предметами медицинского назначения, возможен также частичный или полный выход из строя аптечной сети и медицинских складов. По этой причине население в зоне конфликта оказывается лишённым возможности получения организованной лекарственной помощи, а ЛПУ – планомерного медицинского снабжения.

Во время вооружённого конфликта и возможных при этом террористических актах вероятность разрушения имеющихся на территории радиационных и химически опасных объектов увеличивается. В результате могут образовываться зоны радиоактивного и химического загрязнения, что может повлечь за собой поражение населения, в зоне загрязнения могут оказаться медицинские формирования и учреждения [1].

Ухудшение санитарно-эпидемического состояния территории, населённых пунктов в зоне вооружённого конфликта и в местах массового сосредоточения вынужденных переселенцев и возникновение сложной эпидемической обстановки связаны с массовой миграцией вынужденных переселенцев, разрушением объектов жилищно-коммунального хозяйства в населённых пунктах, трудностями в обеспечении населения продуктами питания и особенно доброкачественной водой. Всё это может способствовать росту заболеваемости инфекционными болезнями, активизации очагов природных инфекций, возникновению вспышек и эпидемий. На эпидемическую обстановку в зоне вооружённого конфликта могут влиять террористические акты с применением биологических агентов.

Основными задачами медицинского обеспечения населения при вооружённых конфликтах являются:

- своевременное оказание необходимой медицинской помощи населению, пострадавшему в результате вооружённого конфликта, эвакуация больных и поражённых в лечебные учреждения;
- бесперебойное снабжение медицинским имуществом учреждений и формирований здравоохранения, участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий вооружённого конфликта;
- осуществление санитарно-эпидемиологического надзора и проведение комплекса противоэпидемических (профилактических) мероприятий в зоне вооружённого конфликта и в местах наибольшего сосредоточения вынужденных переселенцев, направленных на предотвращение возникновения вспышек высококонтагиозных инфекционных заболеваний, распространения их среди населения, а также на недопущение выноса инфекций за пределы зоны вооружённого конфликта;
- участие в проведении мероприятий по защите населения и территории от воздействия поражающих факторов, возникающих при разрушении радиационных, химических и биологически опасных объектов;
- восстановление системы здравоохранения в зоне осложнённой ЧС.

Для решения поставленных задач могут привлекаться дополнительные силы и средства федерального, регионального уровней или других субъектов федерации: полевые многопрофильные госпитали службы медицины катастроф, бригады специализированной медицинской помощи (БСМП), специализированные противоэпидемические бригады (СПЭБ), подвижные эпидгруппы и др.

Запасы медицинского имущества сосредотачивают при территориальных центрах медицины катастроф, крупных лечебных учреждениях или при полевых госпиталях службы медицины катастроф по возможности ближе к зоне вооружённого конфликта. Восполнение лекарственных и перевязочных средств осуществляется центром медицины катастроф и частично – за счёт больниц.

Для приближения медицинской помощи к вынужденным переселенцам в каждом развёрнутом городке целесообразно организовывать медицинские пункты с необходимым набором медикаментов, медицинского имущества и оборудования. Пункты развёртывания, места работы медицинских подвижных формирований согласовываются с военной комендатурой, решаются также вопросы их вооружённой охраны.

Организуется выявление, локализация и ликвидация эпидемических очагов вблизи и в зоне вооружённого конфликта, активизируется мониторинг природно-очаговых инфекций. При центрах госсанэпиднадзора или при

других противоэпидемических учреждениях создаются резервы (запасы) прививочного материала, а также дезинфекционных и дератизационных средств. В зоне конфликта, в городках для вынужденных переселенцев и на вновь освобождённой территории прогнозируется развитие эпидемиологической ситуации (эпидемиологический прогноз), по показаниям организуется проведение профилактических прививок как сотрудникам медицинских учреждений и формирований, так и населению.

В ходе вооружённого конфликта в организацию медицинского обеспечения населения необходимо постоянно вносить коррективы в соответствии с меняющейся обстановкой. С этой целью руководитель здравоохранения в зоне вооружённого конфликта должен, прежде всего, организовать и своевременно осуществлять совместно с подчинённым ему органом управления чёткий маневр своими силами и средствами (специалистами здравоохранения, медицинским имуществом, противоэпидемическими средствами и др.), предусматривающий наиболее рациональное их использование.

После завершения вооружённого конфликта разрабатывается план мероприятий по восстановлению здравоохранения субъекта федерации, на территории которого велись боевые действия.

#### **Библиографический список**

1. Организация медицинской помощи населению в чрезвычайных ситуациях / Сахно В.И., Захаров Г.И., Карлин Н.Е., Пильник Н.М. - СПб.: Фолиант, 2003. - 248 с.

УДК 616.008.64.084:546.15

**С.М. Дрюцкая**

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

### **Экологическая оценка йодной недостаточности на территории Хабаровского края, эффективные методы её профилактики**

Проблема йодной недостаточности и эффективных методов её профилактики в Хабаровском крае является актуальной и до настоящего времени окончательно нерешённой. Ухудшение ситуации за последние десятилетия обусловлено, главным образом, свёртыванием программы йодирования соли и ухудшением экологической обстановки. Согласно постановлениям губернатора Хабаровского края № 209 от 13.06.2000 «О мерах по ликвидации йоддефицитных состояний у детей и подростков в Хабаровском крае» и № 311 от 28.06.2002 «Об основных направлениях реализации государственной политики в области здорового питания жителей Хабаровского края на 2002-2006 гг.» осуществляется разработка программы массовой йодной профилактики йоддефицитных состояний в соответствии с содержанием йода в окружающей среде и уровнем йоддефицита у населения Хабаровского края.

В зависимости от климатических, почвенных и экологических условий территория края была разделена на три зоны: северная, центральная и южная. Фоновое содержание йода в окружающей среде (вода, почва, местные продукты питания) изучены в каждой из зон. Всего исследовано 114 проб почв, 124 пробы воды и 1105 проб продуктов питания. Валовое содержание йода в почве определяли роданидо-нитритным методом по Г.Ф. Проскуряковой (1973) [3]. Определение содержания йода в воде проводилось фотометрическим (каталитическим) методом по А.Д. Семеновой (1977) [4]. Для оценки распространённости и степени тяжести йоддефицитных состояний у населения использованы биохимические (экскреция йода с мочой) методы исследования, рекомендованные ВОЗ, ЮНИСЕФ. Всего исследовано 1921 проб мочи. Концентрацию йода определяли церий-арсенитным методом, рекомендованным Международным комитетом по контролю за йоддефицитными состояниями в модификации J.N. Dunn (1993), Ю.Г. Ковальским (1996) [1].

По данным проведённых исследований наибольшее содержание йода в питьевой воде определено в южной зоне ( $13,94 \pm 0,41$  мкг/л), наименьшее – в северной ( $6,32 \pm 0,19$  мкг/л). В целом концентрация йода в питьевой воде на всей территории края укладывается в уровни, характерные для районов со слабой степенью йодного дефицита.

Наибольшей йодсодержащей способностью обладают почвы севера края ( $2,33 \pm 0,11$  мг/кг). Однако содержание водорастворимого йода, способного усваиваться растениями, является наибольшим на юге края и составляет 25% от валового. Таким образом, концентрация йода в почвах края не превышают 2,8 мг/кг, что позволяет констатировать дефицит йода в них от умеренного до выраженного.

Наличие фактора природной йодной недостаточности подтверждается содержанием йода в наиболее распространённых продуктах питания. Так, содержание йода в местных продуктах питания животного происхождения снижено в 1,2-3 раза. Обращает на себя внимание, что местные продукты, выращенные на юге Хабаровского края, содержат в себе большее количество йода по сравнению с такими же продуктами, произведёнными на севере и в центре. В привозных продуктах содержание йода имело различные значения.

Оценка суточного потребления йода детьми с продуктами питания показала, что во всех 20 случаях рациона питания покрывали суточную потребность в йоде на уровне 22-51%. Это обусловлено наличием значительной доли местных продуктов питания в представленных рационах.

Для оценки степени тяжести йодной недостаточности у населения использовали показатель экскреции йода с мочой. Согласно критериям ВОЗ (1996) в районах, свободных от йоддефицита частота зоба не должна превышать 5%, показатель экскреции йода с мочой должен быть выше 100 мкг/л в 90% случаях.

В комплексной оценке йоддефицитных состояний на севере Хабаровского края приняли участие 465 человек, из них 332 – сельское население, 133 – городское. На юге всего было обследовано 725 человек, из них 415 – сельское население, 310 – городское. В центральной зоне края обследовано 731 человек, из них 284 – сельское население, 447 – городское.

В целом медиана йодурии в северной зоне края составила 47 мкг/л, что соответствует умеренной степени тяжести йодной недостаточности. Этот показатель подтверждается данными клинического и ультразвукового исследований: распространённость гиперплазии щитовидной железы среди взрослого населения у женщин – 30%, у мужчин – 10%. Индекс Ленца-Бауэра составил 1/3-1/4. Рассматривая обеспеченность йодом жителей этой зоны среди сельского и городского населения, можно отметить, что медиана йодурии у сельских жителей значительно выше, чем у городских.

В южной зоне Хабаровского края медиана йодурии составила 62 мкг/л, что соответствует лёгкой степени тяжести йодной недостаточности.

В центральной части края медиана йодурии составила 98 мкг/л, что также соответствует лёгкой степени тяжести йодной недостаточности. Этот показатель подтверждается данными клинического и ультразвукового исследований щитовидной железы: распространённость гиперплазии у женщин – 8%, у мужчин – 1%. Индекс Ленца-Бауэра составил 1/8-1/9. Рассматривая обеспеченность йодом населения на этой территории среди сельских и городских жителей, можно отметить, что медиана йодурии у сельского населения ниже, чем у городского.

С учётом специфики населения края во всех зонах были обследованы коренные народы Приамурья, преимущественно нанайцы и ульчи. При анализе обеспеченности йодом коренного и некоренного населения выявлено, что дети и взрослые коренных национальностей имеют меньший дефицит йода, чем некоренное население.

За последние годы в некоторых районах Хабаровского края зобная эндемия приобретает атипичное течение, что выражается в несоответствии между степенью тяжести йоддефицита и уровнем распространённости увеличенной щитовидной железы. Подтверждением этого могут служить исследования, проведённые в г. Амурске. Так, при обследовании жителей этого города было установлено, что частота увеличенной щитовидной железы среди взрослого населения составила 68%, у детей – 36%. Медиана экскреции йода в моче составила в среднем 60 мкг/л. Следовательно, распространённость увеличенной щитовидной железы среди населения г. Амурска более чем в 2 раза превышает показатель выявляемости зоба по другим районам края. Проведённые дополнительные исследования позволили выявить в атмосфере г. Амурска токсикант, относящийся к группе метилмеркаптанов. Концентрация метилмеркаптана в атмосфере города многократно превышала ПДК. Источником образования метилмеркаптана и его поступления в атмосферу является производство целлюлозы на целлюлозно-бумажном комбинате. Было установлено, что распространённость увеличенной щитовидной железы среди взрослого и детского населения находилась в прямой зависимости от уровня загрязнения воздуха токсикантом. В процессе выполненного эксперимента установлено, что метилмеркаптан способен ингибировать один из ферментов, участвующий в образовании гормонов щитовидной железы [1].

Для выявления роли тяжёлых металлов и микроэлементов на течение зобной эндемии было проведено исследование волос у 215 взрослых и у 96 детей на содержание свинца, кадмия, хрома, марганца, цинка, меди, олова, кобальта, никеля, ртути. Результаты анализа показали, что уровень тиреотоксических элементов, какими являются марганец, никель, свинец превышает нормальное значение во всех зонах проживания, но не влияет на частоту увеличения щитовидной железы. Средний уровень других металлов и микроэлементов не превышает нормальных значений [2].

Комплексным исследованием наличия йоддефицитных состояний в Хабаровском крае установлено, что проблема профилактики йодной недостаточности актуальна как для городского, так и для сельского населения края.

Для удовлетворения потребности организма в йоде ВОЗ рекомендует употреблять 50-200 мкг этого микроэлемента в день (в зависимости от эндемичности региона и возрастных групп). По данным проведенных исследований фактическое потребление йода жителями Хабаровского края составляет 38-91 мкг в день, то есть в 2-3 раза ниже рекомендуемого уровня.

В настоящее время в населенных пунктах Хабаровского края большое распространение получило производство различных йодированных продуктов – хлеба, молока, йогурта, кефира и др. Но такое разнообразие не снижает степени напряженности дефицита йода, так как выпускаемые продукты не имеют доступную для

большинства населения цену, а также, в большинстве случаев, не употребляются в таком объёме, который содер­жал бы суточную дозу йода.

Наиболее универсальным методом восполнения йодного дефицита, на наш взгляд, является использование йодированной поваренной соли и хлеба. Во многих развитых странах проводится программа по коррекции йод­ной недостаточности наиболее доступным и эффективным методом – с помощью йодирования соли. Поэтому именно соль является идеальным средством постоянного обогащения диеты необходимым физиологическим количеством йода, способным ликвидировать йодную недостаточность среди широкого круга населения.

К сожалению, экономический кризис начала 1990-х годов привёл к почти полному прекращению произ­водства йодированной соли в нашей стране. Так в 1982 году в России было произведено 500 тысяч тонн йоди­рованной соли, что полностью покрывало потребность в ней всего населения и пищевой промышленности, а производство йодированной соли за последние 2-3 года составило 150 тысяч тонн (это 20% потребности). Та­кой резкий спад производства йодированной соли как универсального средства массовой профилактики недос­татка йода привели к увеличению степени тяжести йоддефицитных состояний.

Рассматривая обеспеченность Хабаровского края в йодированной соли можно отметить, что отношение йодированной соли к нейодированной в сети розничной реализации составляет 1:5 (20%). Только в 10% мага­зинов существует альтернатива выбора (есть в продаже йодированная и нейодированная соль).

Основными поставщиками йодированной соли в край являются: Тыретский солерудник (Иркутская об­ласть) – 30%, г. Соль-Илецк (ОАО «Илецксоль»), г. Усолье-Сибирское (комбинат «Сибсоль»).

Йодированная соль согласно *ГОСТу P-51574-2000* должна обогащаться йодом путём добавления калия йо­дата ( $KIO_3$ ), массовая доля йода –  $45 \pm 15$  мкг/г, срок хранения йодированной каменной соли – 9 мес., вывароч­ной – 12 мес. При проведённой контрольной закупки срок годности йодированной соли соответствовал требо­ваниям ГОСТа.

Было проведено исследование количественного содержания йода в 250 отобранных пробах йодированной соли согласно *ГОСТу P-51574-2000*. Обнаружено, что 50% проб йодированной соли контрольной закупки со­держит пониженное содержание йода, то есть менее 25 мкг/г, причём 80% образцов соли не удовлетворяющих требованиям ГОСТа – соль Тыретского солерудника. Такой большой процент соли, содержащий заниженное количество йода, может объясняться высоким уровнем влажности в нашем регионе, а также неправильным хранением соли на складах и в магазинах, удалённостью региона от поставщиков йодированной соли (сроки реализации контрольных проб составляли от 50 до 80% от установленного срока хранения).

В ходе исследований сравнили количественное содержание йода в нейодированной соли (ОАО «Уралка­лий» г. Березняки) с солью такого же качества, но содержащей йод. Количественное содержание йода в данном продукте составляло 1,07 мкг/г, что в 30-40 раз ниже, чем в йодированной соли того же качества (в среднем 25-55 мкг/г).

Важное значение для анализа эффективности массовой профилактики йодной недостаточности является оценка содержания йода в соли на уровне потребления её в быту. Для осуществления мониторинга потребления йодированной соли в домашнем хозяйстве прежде всего необходимо определить относительную долю домаш­них хозяйств, в которых используется йодированная соль с требуемым содержанием йода. Было проведено ис­следование количественного содержания йода в соли согласно ГОСТу. Пробы взяты во всех районах г. Хаба­ровска «слепым» методом. При отборе обращалось внимание на срок годности и условия хранения её в домаш­них условиях. Согласно маркировке на упаковке вся соль, взятая для анализа, удовлетворяла требованиям ГОСТа по срокам годности.

В национальном масштабе йодирование соли может дать положительный эффект только при условии, что продукт, используемый в быту, содержит требуемое количество йода, и что такую соль используют практиче­ски всё население страны. Согласно рекомендации ВОЗ (1991), для успешного решения проблемы ликвидации йоддефицитных состояний необходимо, чтобы 90% населения употребляло йодированную соль, при этом более 90% образцов соли должно содержать йод в количестве не менее 15 мкг/г соли. Согласно полученным данным, в г. Хабаровске только 21,26% соли, употребляемой в быту, содержит йод в количестве более 15 мкг/г. При этом из 277 отобранных проб только 63 – йодированная соль, что составляет 23% от общего количества, из них проб, не удовлетворяющих ГОСТу по количественному содержанию йода – 8 (12%).

Исследования показали эффективность использования йодированной соли как универсального метода йод­ной профилактики. В профилактике йоддефицита принимали участие 120 детей дошкольного возраста (5-6 лет), проживающих в районах с лёгким и умеренным природным йоддефицитом. Все дети были разделены на две равные группы. Концентрация йода в моче в обеих группах определялась до йодной профилактики, во время профилактики (на 2 месяца) и после профилактики (через 1 месяц). В первой группе в течение 3 месяцев в каче­стве профилактики йоддефицита дети получали пищу с йодированной поваренной солью, удовлетворяющей ГОСТу по количественному содержанию в ней йода. В этой группе детей на фоне регулярного употребления йодированной соли медиана концентрации йода в моче увеличилась с 50 мкг/л до 165 мкг/л, при  $P < 0,01$ . В об­разцах мочи преобладали пробы с концентрацией йода более 100 мкг/л в 95% случаев. Во второй группе в те­чение 3 месяцев в качестве профилактики йоддефицита дети употребляли по 100 г. в день йодированного хлеба,

при этом его употребление только «облегчило» тяжесть дефицита йода. Концентрация йода в моче увеличилась с 50 мкг/л до 85 мкг/л, при  $P < 0,01$ , однако полного устранения йодного дефицита в организме детей достигнуто не было.

В связи с тем, что профилактику йоддефицита часто проводят йодированным хлебом, было исследовано содержание йода в хлебе в различных районах Хабаровского края (табл. 1).

Таблица 1 – Количественное содержание йода в хлебе (мкг /J%)

Название хлеба	Место отбора проб	Количество проб	Норма йода	Обнаружено йода
«Соловецкий»	г. Хабаровск	6	45	32,0±0,77
Йодированный пшеничный 1 сорт	с. Малышево	6	45	38,0±0,34
Йодированный пшеничный 2 сорт	г. Хабаровск	9	45	40,3±0,94
«Русский» ООО «Добрынь»	г. Хабаровск	15	45	41,2±1,03
«Добрынь» ООО «Добрынь»	г. Хабаровск	15	45	38,5±0,56
«Рябинушка»	г. Николаевск на Амуре	9	45	15,5±0,17
«Белгородский» с морской капустой	г. Амурск	18	37	37,5±0,68

Согласно данным, представленным в табл. 1, 76,9% исследуемых образцов йодированного хлеба содержит в 1,09-2,9 раза меньше йода, чем требуют того технические условия. Результаты всех показателей, представленных в таблице, достоверны при  $P < 0,01$ . Таким образом, использование йодированного хлеба не приводит к устранению йодного дефицита, поскольку концентрации йода в хлебе зачастую занижены.

Для преодоления недостаточности йода в питании используют также методы индивидуальной и групповой профилактики. Групповая йодная профилактика осуществляется путём организованного приёма препаратов, содержащих йод, группами населения с наибольшим риском развития йодного дефицита (дети, подростки, беременные и кормящие женщины). Индивидуальная йодная профилактика предполагает использование профилактических лекарственных средств, обеспечивающих поступление физиологического количества йода.

Согласно данным, представленным в табл. 2, все препараты и БАВ, которые использовали для профилактики йодной недостаточности у детей дошкольного возраста (5-6 лет), эффективны. Медиана йодурии во всех группах повысилась до нормы, увеличение йода в моче наблюдалось от 125 мкг/л до 324 мкг/л, при  $P \leq 0,001$ . Однако эти препараты и БАВ должны использоваться только для групповой и индивидуальной профилактики, под контролем врачей, которые обязаны устанавливать дозу приёма с учётом возраста, пола, фактическим содержанием йода в организме, состоянием щитовидной железы и других факторов, поскольку переизбыток йода в организме может привести к гипертиреозу.

Таблица 2 – Эффективность индивидуальной и групповой профилактики йоддефицита с помощью йодсодержащих препаратов и биологически активных добавок (БАВ)

Название	Доза	Кол-во, чел.	Медиана йодурии	
			до приёма	после приёма
Йодактив	1 таб. 1 р. в день, в течение 3 мес.	30	50 мкг/л	189 мкг/л
Калий йодид 200	1 таб. 1 р. в день в течение 3 мес.	32	51 мкг/л	324 мкг/л
Калий йодид 100	1 таб. 1 р. в день в течение 3 мес.	30	51 мкг/л	125 мкг/л
Йодомарин	1 таб. 1 р. в день в течение 3 мес.	31	50 мкг/л	155 мкг/л

Йодная недостаточность представляет собой важную экологическую, гигиеническую и медико-социальную проблему. Только возобновление мероприятий по её профилактике способно без больших материально-технических затрат значительно оздоровить население края.

#### Библиографический список

1. Ковальский, Ю.Г. Патология щитовидной железы при антропогенном загрязнении метилмеркаптаном: Дис. ... докт. мед. наук / Ю.Г. Ковальский. – Хабаровск, 1999. - 215 с.
2. Влияние метилмеркаптана на тиреоидный статус жителей г. Амурска и меры защиты (Заключительный отчет) / В.А. Рябова, Ю.Г. Ковальский, Е.Г. Рябцева и др. – Хабаровск: ДВГМУ, 1997. - 72 с.
3. Сеницкая, Г.И. Микроэлементы в почвах Дальнего Востока / Г.И. Сеницкая. – Владивосток, 1979. – С 72-88.
4. Скрипченко, А.Ф. Микроэлементы в биосфере и применение их в сельском хозяйстве и медицине Сибири и Дальнего Востока / А.Ф. Скрипченко // Доклады III Сибирской конференции. – Омск: Наука, 1977. – С 30-40.

УДК 371.712'73

С.В. Дыгин

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### Динамика физической подготовленности студентов, занимающихся в группах лечебной физкультуры

Физическая реабилитация студентов с ослабленным здоровьем становится всё более актуальной, так как при неизменных сроках обучения непрерывно увеличивается объём учебных программ и количество полученной информации (на академических занятиях и при выполнении обязательных домашних заданий), всё это способствует значительному физическому, умственному и нервному перенапряжению.

По нашему мнению одним из наиболее эффективных средств переключения нервной деятельности и создания предпосылок для повышения работоспособности и укрепления здоровья студентов, являются систематические занятия физическими упражнениями. Это особенно важно для студентов, имеющих различные отклонения в состоянии своего здоровья, и которые, как правило, для занятий физической культурой, зачисляются в группы лечебной физкультуры (ЛФК).

В 2005 г. в рамках кафедральной темы: «Динамика физической подготовленности студентов» были проведены исследования в двух группах, занимающихся лечебной физической культурой. Первая группа занималась на свежем воздухе в районе горы Машук, а вторая группа – в зале ЛФК и большом спортивном зале академии. Тестирование было проведено дважды в год (весна-осень) по следующим показателям:

1. Проба Штанге; Проба Генге;
2. Взрывная сила ног – прыжок в длину с места;
3. Сила мышц брюшного пресса – поднятие туловища из положения лежа на спине, руки за головой;
4. Гибкость – наклон вниз из положения стоя, на скамейке.

В исследовании приняли участие 52 студентки. Самыми распространёнными среди них оказались заболевания опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, а также болезни органов зрения.

Результаты тестирования обработаны методом математической статистики с определением критерия  $t$  (парного критерия Вилкоксона) и критерия знака.

Анализ полученных данных показал, что в первой группе ЛФК отмечались как положительные, так и отрицательные результаты показателей физической подготовленности. В результате проведённых исследований обнаружили, что в тестах «Взрывная сила ног», «Пробе Штанге», «Пробе Генге», положительные результаты оказались статистически достоверны ( $t < 0,05$ ), а в тестах «Гибкость» и «Сила мышц брюшного пресса», наоборот, показатели ухудшились и оказались статистически недостоверными ( $t > 0,05$ ).

Качественные улучшения результатов в этих тестах объясняем тем, что в данном учебном году занятия проводились в основном на свежем воздухе. Проведение таких занятий является весьма эффективным: они способствуют лучшему закаливанию, более полному снабжению организма кислородом. Эти занятия практически всегда вызывают у студентов положительные эмоции, улучшающие состояние нервной системы. Но в то же время подтверждено, что такие занятия затрудняют развитие сил мышц брюшного пресса и гибкости.

Видимо, при планировании и проведении занятий на свежем воздухе необходимо систематически включать упражнения на растягивание, маховые движения руками и ногами из различных исходных положений, пружинистые движения в глубоком выпаде и т.д. Следовательно, в данной группе необходимо уделять больше внимания физическим качествам гибкости и силе мышц брюшного пресса.

В другой группе ЛФК были получены положительные сдвиги. Исследования показали, что по критерию знаков показатель  $P$  в тестах «Гибкость», «Взрывная сила ног», «Сила мышц брюшного пресса» меньше 0,05, а в тесте «Проба Штанге», «Проба Генге» больше 0,05, несмотря на то, что были получены положительные средние результаты. Учитывая то, что занятия проходили в зале, меньше внимания уделялось эргогеническим упражнениям.

По сравнению с предыдущим годом результаты тестов улучшились. Это говорит о правильной организации и проведении занятий.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что в обеих наших группах ЛФК при строгом регулировании функциональных нагрузок в соответствии с физическими возможностями занимающихся были получены выраженные положительные результаты контрольных тестов, наблюдается тенденция к росту почти всех средних показателей физической подготовленности.

В заключение можем сделать следующие рекомендации:

1. При организации и планировании занятий физической культурой в группах ЛФК на свежем воздухе необходимо больше внимания уделять развитию физического качества – гибкости, т.к. без регулярного подкрепления это качество быстро снижается. Основное средство её подкрепления – это систематические упражнения на растягивание повторным методом, сериями.

2. При организации и планировании занятий физической культурой в спортивном зале необходимо включать упражнения, тренирующие органы дыхания. Можем рекомендовать такие упражнения, как задержки дыхания на вдохе, выдохе, стоя на месте или в движении.

3. При планировании и проведении занятий физической культурой в группах ЛФК должны учитываться физические возможности и заболевания студентов. Следовательно, необходим индивидуальный подход к каждому занимающемуся.

#### **Библиографический список**

1. *Верхошанский, Ю.В. Основы специальной физической подготовки спортсменов / Ю.В. Верхошанский. – М.: Физкультура и спорт, 1985. – 176 с.*
2. *Верхошанский, Ю.В. Программирование и организация тренировочного процесса / Ю.В. Верхошанский. – М.: Физкультура и спорт, 1985. – 176 с.*
3. *Кучкин, С.Н. Дыхательные упражнения в спорте / С.Н. Кучкин. – Волгоград, 1991. – 48 с.*

УДК 615.838:546.296].03:614.811

**Е.А. Киселевская, Б.А. Гусова, И.Ю. Авалиани**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Радиационная безопасность использования радона в лечебных учреждениях Кавминвод**

Радонотерапия широко используется в городах-курортах Кавминвод при лечении ряда нервных, эндокринных, сердечно-сосудистых, гинекологических, кожных заболеваний, нарушений обменных процессов и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Применяются как естественные, так и искусственно приготовляемые радоновые воды [1].

Радон ( $Rn-222$ ) – инертный газ, образуется в результате распада радия-226. Период полураспада радона – 3,8 суток, он тяжелее воздуха в 7,6 раза. При распаде радона из него последовательно образуются короткоживущие продукты распада радона: полоний-218, свинец-214, висмут-214. Основным видом ионизирующего излучения при распаде радона является альфа-излучение [2].

В районе Кавминвод радонотерапевтические процедуры проводятся:

- с использованием естественной радоновой воды в трёх лечебницах города Пятигорска (Нижняя радоновая лечебница, санаторий «Зори Ставрополя», Верхняя радоновая лечебница);
- с использованием искусственных радоновых вод в городе Ессентуки (радоновое отделение водолечебницы санатория «Виктория»).

В Нижней радоновой лечебнице и радоновом отделении санатория «Зори Ставрополя» используются естественные радоновые воды активностью 0,4-1,5 МБК/м из источников, расположенных в центральной черте города (теплосерный, радиошольня, академическая галерея).

В Верхней радоновой лечебнице используются естественные радоновые воды из штольни № 113 горы Бештау с высокой активностью 7,4 МБК /м. Для большинства радоновых процедур исходная радоновая вода разводится водопроводной до 1,5 МБК /м. Исходная радоновая вода используется только в специальном отделении высоких концентраций радона. Имеется также радиоэманаторий, где применяется радоновооздушная смесь с концентрацией радона 0,2 КБК/л.

При лечебном использовании радоновых вод основную радиационную опасность представляют поступления в воздух помещений радона и его короткоживущих дочерних продуктов распада, а при искусственных радонопроцедурах – ещё и дополнительно высокие уровни гамма-излучения.

Для искусственного приготовления радоновых вод в санатории «Виктория» имеется специально оборудованная радоновая лаборатория, где радон получают из препаратов радия-226 (высокотоксичного изотопа гамма-, альфа-излучателя с периодом полураспада – 1640 лет). Технология искусственно приготовленных радоновых вод связана с использованием препарата радия, заключённого в специальный сосуд – барбатер. Используется современный твёрдотельный безопасный тип генератора радона – ГРТ-1. Активность одного генератора – 1,11 ГБК (30 милликюри), в лаборатории имеется два таких генератора. Нарушение целостности (поломки) твёрдотельного генератора радона в стандартных условиях эксплуатации маловероятно, скорее всего исключено.

Все учреждения КМВ, выполняющие радонотерапевтические процедуры, по устройству соответствуют действующим нормам: имеют соответствующий набор помещений, необходимое санаторно-техническое оборудование (механическую приточно-вытяжную вентиляцию, работающую круглосуточно), имеется также необходимое защитное оборудование (контейнеры, сейфы, дистанционный инструментарий). Во всех лабораториях существует радиационный контроль. Однако возможность радиационных аварий не исключена при грубых нарушениях требований радиационной безопасности. Аварийной следует считать ситуацию, не предусмотренную нормальной работой радонового учреждения и характеризующуюся повышенной против обычной ра-

диационной опасности и требующей принятия дополнительных мер предосторожности, ограничивающих нормальную производственную деятельность.

При радонотерапии на естественных радоновых водах возможны превышения допустимых норм содержания радона и продуктов его распада в воздухе при:

- 1) отключении механической вентиляции и продолжении отпуска радоновых процедур;
- 2) разгерметизации ёмкостей для приготовления радоновой воздушной смеси в радиоэманатории.

При получении искусственных радоновых вод превышения допустимых норм содержания радона и продуктов его распада в воздухе могут возникнуть в нескольких случаях:

1) Возможны аварийные ситуации, связанные с выходом большого количества радона-222 высокой концентрации при недостаточном закрытии кранов барбатера, при попадании воды, масел, органических веществ во внутренний объём генератора.

2) Разлив концентрированного раствора радона.

3) Пожар и взрыв генератора при террористическом акте; в этом случае твёрдотельный генератор радона, в состав которого входит радий-226, может быть разрушен. При этом возникает значительное загрязнение помещений лаборатории высокотоксичным радием-226, значительно повышается уровень гамма излучения.

Для профилактики радиационных аварий на объектах, использующих радонотерапию, необходимо:

1) проводить обучение персонала радиационно-безопасным методам работы;

2) иметь согласованные инструкции по радиационной безопасности по предупреждению аварий (в том числе пожара, хищений, терактов), план ликвидации радиационных аварий;

3) обеспечить постоянную работу механической вентиляции;

4) на случай аварии на каждом объекте должен быть аварийный комплект, включающий комплекты защитной одежды (пластиковый комбинезон, респиратор «Лепесток», бахилы, медицинские перчатки), дистанционный инструментарий, ватно-марлевые тампоны, растворы соляной кислоты, моющие порошки, препарат «Защита», пластиковые мешки для сбора радиоактивных отходов.

#### **Библиографический список**

1. Гусаров, И.И. Радонотерапия / И.И. Гусаров. - М.: Медицина, 1974. - С. 19-26.
2. Журавлев, В.Ф. Токсикология радиоактивных веществ / В.Ф. Журавлев. - М.: Энергоиздат, 1990. - 192 с.

УДК 615.838.036

**И.А. Колинченко**

Пятигорский государственный лингвистический университет, г. Пятигорск

### **Учёт психодиагностических данных при разработке объективных критериев оценки эффективности санаторно-курортного лечения**

Изменение рекреационных потребностей населения и его запросов на качество отдыха на курортах привело к перерастанию санаторно-курортного дела в курортно-рекреационную систему, основными целями которой является повышение уровня индивидуального и общественного здоровья, включая психологические аспекты здоровья. В последнее время во всем мире прослеживается тенденция обращать всё большее внимание на состояние своего здоровья с целью коррекции возникающих изменений. В настоящее время одной из актуальных проблем восстановительной медицины и курортологии, а также практической психологии является разработка объективных критериев оценки качества и эффективности санаторно-курортного лечения.

С этой целью используют клинико-инструментальные и лабораторные диагностические методы. Данные о новых принципах оценки функционального состояния организма при санаторно-курортном лечении получены Р.И. Стрюк, И.Г. Длусской, Н.Ю. Цыганюк, Т.И. Ачиловой, Е.И. Оранским, С.В. Кузьминым.

Экспертная система, используемая в научном исследовании, разработана профессором, доктором медицинских наук В.П. Зайцевым, действительным членом Нью-Йоркской Академии Наук профессором, доктором медицинских наук Т.А. Айвазян на основе 20-летнего опыта исследования соответствующих проблем как здоровых, так и больных соматическими заболеваниями, включающими разработку оригинальных психологических методик: «СМОЛ-Эксперт», «Цветовой тест Люшера», «Качество Жизни», ТМО, САН, «Тест Спилберга STAI», «Тест Шмишека», «Тест Hostility».

**Материал и методы.** 79 больных – мужчин и женщин (в возрасте 18-76 лет) обследовано в первые сутки поступления в санаторий «Ласточка» г. Пятигорска.

Испытуемым предлагалось пройти психологическое тестирование с целью установления степени влияния состояния на момент обследования на нервную систему и психику; предлагалось также обсудить имеющиеся психологические проблемы. При этом испытуемым сообщали о том, что осмотр проводится в рамках научного исследования. Для оценки особенностей психического состояния всех обследуемых использовался СМОЛ, так

называемый «Мини-мульт», адаптивный вариант *ММРІ*, содержащий 71 вопрос. Для диагностики текущего состояния испытуемых использовался тест «Самочувствие, активность, настроение» (*САН*).

**Результаты исследования.** По результатам тестов *СМОЛ* и *САН* испытуемые были разделены на 2 группы – в 1-ю группу вошли люди старшего возраста – от 37 до 76 лет; во 2-ю группу вошли молодые люди возрастом от 18 до 22 лет.

Анализ психопатологической симптоматики у испытуемых выявил ряд особенностей количественной и качественной структуры пограничных психических расстройств (табл. 1).

Таблица 1 – Частота и выраженность отдельных нервно-психических симптомов у испытуемых (N=79)

Симптомы	Степень выраженности симптома	
	лёгкая (1 балл)	умеренная (2 балла)
<b>Проявления астенического симптомокомплекса</b>		
Слабость, повышенная утомляемость	46 (29%)	20 (25%)
Головная боль	21 (13,5%)	5 (3,15%)
Головокружение	13 (7,8%)	4 (2,8%)
Сонливость	15 (9,7%)	7 (4,4%)
Недостаточность сна	13(8,5%)	6 (3,4%)
Жалобы на снижение настроения	2 (15,1%)	10 (6,3%)
Жалобы на раздражительность	10 (6,3%)	1 (0,6%)
<b>Нарушения эмоциональной сферы</b>		
Объективные признаки субдепрессии	9 (5,6%)	1 (0,3%)
Объективные признаки раздражительности	4 (2,8%)	2 (1,2%)
Тревога	2 (0,9%)	1 (0,3%)
Эмоциональная лабильность	4 (2,8%)	1 (0,3%)
Повышение настроения	4 (2,0%)	0 (0,0%)
<b>Расстройства в личностной сфере субъективного восприятия текущего состояния</b>		
Гипернозогнозия (ипохондрические проявления)	5 (3,1%)	63 (1,6%)
Гипонозогнозия (недооценка тяжести возможного психического заболевания)	7 (4,4%)	2 (1,5%)

Многие испытуемые из группы молодёжного возраста представляют собой ипохондрические личности с выраженными трудностями в социальной адаптации, выраженной тревогой, невротизацией и наличием депрессивного состояния.

Возникающее в группе людей старшего возраста чувство тревоги чаще связывается ими с состоянием своего физического здоровья, а не нахождением в неблагоприятных условиях.

Как выявило исследование, ни у одного из обследованных испытуемых нарушения психической сферы не достигали степени клинически оформленных состояний и ограничивались в своём развитии уровнем синдромально незавершённых, доклинических расстройств. Об этом свидетельствуют как количественные, так и временные их характеристики – незначительная интенсивность этих нарушений и их скоротечный характер.

Не наблюдались выраженные депрессивные проявления, описанные в литературе (Т.А. Невзорова, Р.Ф. Коканбаева, 1955; Т.А. Невзорова, 1958; А.Н. Молохов, 1958). Не были отмечены также описанные в прошлом заметные гипоманиакальные состояния (Т.А. Невзорова, Р.Ф. Коканбаева, 1955; Т.А. Невзорова, 1958). Незначительные гипертимические проявления, встречавшиеся иногда у обследованных испытуемых, не представляли особой опасности в плане формирования неадекватного отношения к психотерапевтическому воздействию.

Важная информация была получена в процессе корреляционного анализа психопатологических проявлений, наблюдавшихся у обследованных. Анализировались корреляционные связи между 14 психопатологическими симптомами (*СМОЛ*) и 3 основными соматическими симптомами (*САН*). В первую очередь следует отметить, что отмечались довольно слабые корреляционные связи; коэффициент ранговой корреляции редко превышал 0,3. Это отражает определённую изолированность симптомов друг от друга, их обособленность, синдромальную незавершённость и, таким образом, также свидетельствует о донозологическом уровне описанных психопатологических расстройств.

Однако существуют симптомы, выявляющие, хотя и слабые, но довольно регулярные связи с основными соматическими проявлениями. Такими симптомами являются слабость с повышенной утомляемостью, головная боль, головокружение и расстройства сна (13 достоверных корреляционных связей, коэффициент ранговой корреляции в диапазоне от 0,16 до 0,54). Как свидетельствуют результаты исследования, эти симптомы связаны прямыми достоверными связями также и между собой (5 достоверных корреляционных связей, коэффициент ранговой корреляции в диапазоне от 0,17 до 0,30). При этом наибольшее количество таких связей приходилось

на слабость и повышенную утомляемость; таким образом, этот симптом являлся ключевым проявлением астенического симптомокомплекса.

**Библиографический список**

1. Леонтьев, А.Н. Деятельность. Сознание. Личность: В 2 т. / А.Н. Леонтьев. - М.: Педагогика, 1983. - Т. 2. – С. 94-232.
2. Опыт организации работы санаторно-курортных учреждений уральского федерального округа в сохранении здоровья работающего населения России / Е.И. Оранский, С.В. Кузьмин Е.И. Лихачева, Ю.В. Кочергин //Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 2004. - № 2. - С. 28-32.
3. Товбушенко, М.П. Энергетические аспекты адаптационных процессов и восстановительное лечение / М.П. Товбушенко // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 2004. - № 3. - С. 30-31.

УДК. 371.71

**И.К. Парфёнова, М.С. Иванова**

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

**Влияние употребления жевательной резинки на переключение внимания студентов 1 курса**

Жевательная резинка изначально была предназначена для очистки зубов после еды. В дальнейшем ей были приданы свойства для освежения полости рта и отбеливания зубов. Предполагалось, что время воздействия резинки не должно превышать максимум 10 минут. В настоящее время жевание резинки получило очень широкое распространение. Время жевания удлинилось неограниченно, резинку жуют часами во время работы и отдыха: просматривая телевизионные передачи, работая на компьютере, на занятиях в школе и высших учебных заведениях. В последнем случае жевание совмещается с процессами обучения. Студенты фармуза не являются исключением – жуют на лекциях, практических занятиях, семинарах и в перерывах между ними.

На кафедре физиологии ранее было изучено влияние жевательной резинки на кратковременную память и концентрацию внимания. Оба эти показателя значительно и достоверно ухудшились [3].

Целью настоящего исследования было выяснить, как влияет жевание резинки на переключение внимания. Использовалась психологическая методика расстановки случайно расположенных в таблице цифр в возрастающем порядке. Аудитории предлагалась таблица со случайно расположенными числами. Необходимо было в течение 5 минут расположить их в возрастающем порядке. Оценка производилась по количеству правильно записанных чисел [1].

Обследовано 53 человека – студентов 1 курса фармакадемии. Фоновые и опытные данные получены на практических занятиях по физиологии. Во время исследования студенты начинали жевать за 15 минут до опыта и продолжали в течение всего времени проведения теста. Полученные данные представлены в табл. 1.

**Таблица 1 – Влияние употребления жевательной резинки на переключение внимания**

Переключение внимания		<b>n</b>	<b>M+m</b>	<b>P</b>	<b>% изменения</b>
	фон	53	18,5+3		
опыт	53	13,3+5	< 0,05		28

Как видно из таблицы, переключение внимания во время жевания достоверно ухудшилось на 28%.

Процесс жевания является конкурирующей деятельностью во время обучения и часто становится доминирующим. Для доминирующего очага свойственна высокая возбудимость, что способствует конвергенции к нему возбуждений из других центров. Возбуждение характеризуется стойкостью, инертностью и подавляет все другие очаги возбуждения в центральной нервной системе [4]. В результате внимание и усвоение материала на занятиях и лекциях значительно ухудшается. Одновременно снижается кровоснабжение мозга, так как перераспределение крови при жевании идёт в пользу жевательных мышц и слюнных желёз. Отток крови от коры головного мозга приводит к снижению активности мыслительных процессов. Полученные данные подтверждают это положение.

Важно отметить ещё одно действие жевательной резинки. Раздражение полости рта резинкой вовлекает в деятельность жевательную мускулатуру и слюнные железы. Начинается обильное слюноотделение. И одновременно по механизму безусловного рефлекса в желудке выделяется «запальный» желудочный сок, который содержит в своём составе соляную кислоту и протеолитические ферменты [2]. Однако эта мнимая «пища» в желудок не попадает.

В отсутствии режима питания студенты часто жуют на голодный желудок. Выделяющийся при этом желудочный сок может губительно подействовать на стенку желудка и способствовать развитию патологических процессов в нём.

Таким образом, регулярное использование жевательной резинки на занятиях и на голодный желудок затрудняет течение познавательных процессов и может принести вред здоровью студентов.

Следовательно, среди студентов необходимо проводить просветительскую работу, что поможет сохранить их здоровье и облегчит усвоение учебного материала.

#### **Библиографический список**

1. *Практикум по общей экспериментальной психологии / Под ред. Е.А. Крылова. - М.: ЛПУ, 1987. - С. 90-94.*
2. *Павлов, И.П. Лекции о работе главных пищеварительных желёз / И.П. Павлов. - М. - Л.: Академия наук СССР, 1951. - Т. II, кн. 2. - С. 90-105.*
3. *Парфёнова, И.К. Влияние употребления жевательной резинки на кратковременную память и концентрацию внимания / И.К. Парфёнова, М.С. Иванова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58-й межрегион. конф. - Пятигорск, 2003. - С. 353-354.*
4. *Ухтомский, А.А. Доминанта / А.А. Ухтомский. - М.-Л.: Наука, 1966. - 233 с.*

УДК 661.12:615.451.1:613

**И.П. Прокопенко**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск**

### **Оценка экологических факторов производства мелиссы экстракта жидкого**

В последние годы отмечается рост экологически обусловленных заболеваний, среди которых особое место занимают иммунодефицитные состояния.

Применение иммуностимулирующих лекарственных средств в ряде случаев позволяет устранить развитие патологических процессов уже на первом этапе развития болезни. В этом отношении определённый интерес представляют препараты из травы мелиссы лекарственной. Нами был разработан новый препарат из травы мелиссы лекарственной – жидкий экстракт, рекомендованный в качестве седативного средства при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы и других заболеваний, причиной или следствием которых являются иммунодефицитные состояния [1,2].

Были проведены исследования по выявлению экологических факторов производства мелиссы экстракта жидкого, который получали методом реперколяции с завершённым циклом.

В результате исследований было выявлено, что чистота производственного оборудования может квалифицироваться как «удовлетворительная» в том случае, если остатки лекарственного сырья предыдущей загрузки (серии) не оказывают влияния на содержание биологически активных веществ в новой серии готового препарата и не получают завышенные или заниженные результаты.

Основными операциями в технологической схеме получения экстракта являются:

1. Измельчение травы мелиссы лекарственной;
2. Экстрагирование сухого растительного сырья спиртом этиловым;
3. Отделение жидкой фазы от твёрдой путём слива;
4. Очистка готового экстракта;
5. Регенерация спирта этилового.

В эколого-гигиеническом отношении наиболее прогрессивным фактором является экстрагирование травы мелиссы, где происходит работа с экстрагентом и сухим сырьём. Пыль образуется при просеивании, транспортировке, загрузке в перколяторы и сопровождается загрязнением воздуха рабочей зоны. Её концентрация зависит от вида растительного сырья, степени измельчения, массы и в зависимости от физических свойств и химического состава может оказывать самое различное воздействие на организм человека: общетоксическое, кожно-раздражающее, аллергенное. Таким образом, условия труда, при изготовлении экстракционных препаратов характеризуются возможностью воздействия на работающих пыли лекарственных растений, выделяющихся в процессе измельчения.

Получение экстракционных препаратов, в частности, экстракта мелиссы жидкого, сопряжено также с загрязнением воздуха рабочей зоны парами экстрагента – спирта этилового 40%. Контроль загазованности по спирту этиловому должен осуществляться путём расчёта коэффициента загрязнения атмосферного воздуха (по ПДК – предельно допустимой концентрации) химиками заводской лаборатории ежемесячно. Метод контроля – хроматографический.

В комплексе с физическими и химическими факторами на отдельных участках рабочие подвергаются одновременно воздействию микроклимата, определяемого избыточным теплом и влажностью.

Исследования показывают, что на тех предприятиях, где при получении экстракционных препаратов широко используется герметизированная аппаратура, а процессы загрузки, выгрузки и транспортировки готовых лекарственных форм механизированы, концентрация в воздухе рабочей зоны паров и аэрозолей экстрагентов не превышает допустимых уровней. Вместе с тем, нарушение герметичности оборудования и коммуникаций, использование ручного труда, наличие открытых поверхностей, прерывистость технологических процессов, несо-

вершенство вентиляционных систем, являются причинами высокого содержания в воздухе рабочей зоны вредных веществ, превышающих ПДК.

Важнейшим оздоровительным мероприятием в цехах по производству экстракционных препаратов является модернизация технологических процессов с широким внедрением средств автоматизации и механизации. Существенным значением в оздоровлении труда имеет приточно-вытяжная вентиляция, с преобладанием вытяжки. Также необходимо оборудовать местные вытяжные устройства у дробилок, измельчителей, мест загрузки и выгрузки сырья.

Для получения экологически чистой продукции необходимо учитывать качество растительного сырья, которое не должно содержать примесей и загрязнителей: тяжёлых металлов, пестицидов, радионуклеидов.

Таким образом, при производстве экстракта Melissa жидкого необходимо учитывать такие экологические факторы, как механические, физические, химические загрязнения атмосферного воздуха рабочей зоны, которые влияют на качество готовой продукции и работоспособность персонала.

#### **Библиографический список**

1. Прокопенко, И.П. Изучение седативного действия экстракта Melissa жидкого / И.П. Прокопенко, С.А. Кулешова // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (55;2000;Пятигорск): Материалы... - Пятигорск, 2000. - С. 222.
2. Прокопенко, И.П. Разработка технологии и норм качества на экстракт Melissa лекарственной жидкий: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / И.П. Прокопенко. - Пятигорск, 2001. - 24 с.

**В.Ф. Репс, Е.П. Полихрониди**

Кавминводский институт сервиса, г. Пятигорск

### **Психодиагностика адаптивных свойств личности у студентов начальных курсов**

В современных условиях в процессе обучения в вузе идёт подмена процесса социализации процессом интеллектуализации, что приводит к увеличению интенсивности умственного труда студентов, и, как следствие, возникновению перенапряжения в функциональных системах организма студентов, снижению функциональной устойчивости к физическим и психо-эмоциональным перегрузкам [1]. Наибольшее влияние данный процесс оказывает на студентов начальных курсов. Преодоление новизны условий напряженной учебной работы требует значительной затраты сил организма. Включение студентов в новую систему жизнедеятельности может сопровождаться трудностями в процессе адаптации, снижением работоспособности, памяти и внимания [2]. Вопрос о сохранении и укреплении здоровья подрастающего поколения не менее важен, чем вопрос профессиональной подготовки. Будущие специалисты должны обладать не только высоким уровнем специальной подготовки, профессиональной квалификацией, но и быть здоровыми, физически и психически выносливыми. Исследования в области психодиагностики являлись анализом психо-эмоционального напряжения и адаптивных свойств личности у студентов.

Было проведено изучение адаптивных свойств личности у 71 студента очного отделения трёх возрастных групп (32 студента 1 курса, 24 студента 2 курса и 15 студентов 3 курса), обучающихся различным сервисным специальностям. В ходе исследования были использованы следующие методы: беседа, наблюдение, анализ документации, тестирование посредством различных психодиагностических методик. Для оценки показателей качества жизни использовали медико-социальную анкету «Качество Жизни» [3], для оценки психологических особенностей студентов – 16-ти факторный личностный опросник Р. Кеттелла (форма А), шкалу оценки мотивации «Потребность в достижении» (ПД) и «Потребность в общении» (ПО), опросник «Ваши самочувствие», тест для использования личностной и реактивной тревожности Спилберга-Ханина, для определения свойств нервной системы по психомоторным показателям – теппинг-тест, для оценки работоспособности, внимания и памяти – тест «Таблицы Шульте». Психофизиологическое состояние студентов оценивалось с учётом объективных и субъективных факторов – возраста, пола, состояния здоровья, величины учебной нагрузки, характера и продолжительности отдыха, мотивации учения, нервно-психической устойчивости. Результаты обследования оценивали с применением статистических программ математической обработки на персональном компьютере с использованием критерия Стьюдента.

Анализ полученных результатов выявил у 24 студентов 1 курса (90%), и 15 студентов 2 курса (62%) признаки психо-эмоционального напряжения, снижения адаптивных свойств личности, повышенную личностную тревожность, дискомфорт, неудовлетворённость жизнью, раздражительность. У студентов 3 курса аналогичные признаки выявлены только у 6 студентов (40%).

Проведённое исследование по «Таблицам Шульте» на начало учебного года (сентябрь 2005 г.) показало высокий (67 студентов) и средний (4 студента) уровень работоспособности внимания и памяти у студентов всех 3-х курсов.

По результатам повторного обследования (ноябрь 2005 г.) по оценке работоспособности, внимания и памяти у 30 студентов 1 курса (93%), 4 студентов 2 курса (16%) и 1 студента 3 курса (6%) наблюдается снижение работоспособности, памяти и внимания по сравнению с аналогичным исследованием в начале учебного года.

**Выводы.** Полученные результаты показывают, что большая учебная нагрузка, особенно у студентов начальных курсов, снижает адаптивные свойства личности, ведёт к возникновению психо-эмоционального напряжения, снижению работоспособности. Настоящие данные могут быть использованы при разработке новых методик комплексного обследования состояния здоровья студентов Южного Федерального округа, выявлению групп риска развития хронических патологий и психо-эмоционального напряжения, для создания эффективных программ помощи в адаптации студентов к условиям вуза, повышения адаптивных свойств личности.

#### **Библиографический список**

1. Булич, Э.Г. *Медицинское обоснование активного отдыха в трудовой и учебной деятельности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.Г. Булич. – Киев, 1994. – 43 с.*
2. Булич, Е.В. *Оздоровительные эффекты стимуляции умственной работоспособности в условиях учебной деятельности / Е.В. Булич // Здоровье человека: технология формирования здоровьестроителя в системах образования и здравоохранения Украины: Сб. науч. трудов. - Днепропетровск, 1995. – Вып. 2. - С. 52-53.*
3. Копина, О.С. *Психо-эмоциональное напряжение и его источники у населения г. Клиницы Брянской области / О.С. Копина, Е.А. Сулова, Е.В. Заикин // Здравоохранения Российской Федерации. – 1994. - № 5.*

УДК 159.9

**В.Ф. Репс, Е.Б. Сарибекянц, Н.Ю. Кубракова**

Пятигорский лингвистический университет, г. Пятигорск

### **Активные виды отдыха как основа психологической реабилитации студентов в процессе адаптации к экстремальным ситуациям**

Развитие современной цивилизации поставило перед человеком ряд новых задач, привело к появлению принципиально новых воздействий, прежде всего связанных с научно-технической революцией, ускорением темпа жизни, увеличением количества изменений в единицу времени, частым возникновением ситуаций, для разрешения которых необходимо применение подходов, не укладывающихся в рамки привычных стереотипов, в частности, экстремальных ситуаций [1-3].

Под экстремальной ситуацией понимали определённое стечение обстоятельств, вызванное внешними и внутренними, объективными и субъективными причинами, которое требует от человека крайнего напряжения его физических и психических сил [4]. Адаптация и повышение уровня резистентности организма при воздействии комплекса неблагоприятных факторов – одна из важнейших задач сохранения и повышения здоровья человека. Человек, которому часто приходится находиться в трудных ситуациях, способен выработать навыки наиболее адекватных реакций, наиболее правильной мобилизации функциональных резервов.

В течение нескольких лет наблюдали поведение людей во время занятий по скалолазанию, ледолазанию, горному туризму. Перед присутствующими на занятии ставились задачи по преодолению препятствий: лазание по скальному и ледовому рельефу, навесная переправа. В большинстве случаев перед выполнением задания участники испытывали лёгкий страх, вызванный боязнью травмы или ожиданием неудачи. Но несмотря на присутствие казалось бы негативных эмоций, практически все испытуемые успешно справлялись с заданием [5].

Этот факт соответствует существующему в психологии представлению об эмоциональном напряжении как способе приспособления, адаптации человека к ситуациям экстремального типа. Согласно этому положению, эмоции мобилизуют, помогают оптимальному использованию всех ресурсов организма для того, чтобы справиться с возникшей проблемой.

Результатом освобождения от своего страха и успешного преодоления препятствия является, прежде всего, повышение самооценки, которое влияет на восприятие мира. Ощущение успеха экстраполируется на все прочие аспекты жизни, ощущается новая степень свободы и в определённой степени меняется жизненная философия. Люди, имеющие подобный опыт, способны владеть ситуацией, нестандартно подходить к решению сложных проблем.

Радикальные изменения социально-экономической системы в России, реформирование здравоохранения, снижение уровня здоровья подрастающего поколения требуют от органов государственной власти, администраций вузов адекватных мер по сохранению и укреплению здоровья студентов, получения ими социально-гигиенических знаний, овладения навыками здорового образа жизни. Вузы находятся обычно в крупных городах и промышленных центрах, отличающихся высоким уровнем экологической нестабильности и неблагоприятным воздействием на состояние здоровья человека вредных факторов. Особенно это важно для формирующегося, функционально-лабильного молодого организма.

Воздействия современных информационных технологий влекут за собой усложнение программы обучения в вузе, что, в свою очередь, приводит к увеличению интенсивности умственного труда студентов, и, как следст-

вию, возникновению перенапряжения в функциональных системах организма студентов. Вопрос о сохранении и укреплении здоровья подрастающего поколения не менее важен, чем вопрос профессиональной подготовки.

Увеличение объёма информации, укорочение временного интервала переработки информации и высокий уровень мотиваций приводит к развитию информационного стресса, т.е. психо-эмоционального напряжения. Процессы повышения функциональных резервов и предотвращение последствий нарушений вследствие действия информационных стрессоров требуют комплексного подхода к коррекции психосоматического состояния организма. Проведённые предварительные исследования и полученные результаты применения дозированных экстремальных физических нагрузок (ледолазание, скалолазание) могут использоваться в практической деятельности валеологических центров с целью восстановления здоровья студентов в процессе адаптации к повышению уровня информационного потока в вузах и к другим экстремальным ситуациям психогенной природы.

Таким образом, активные виды отдыха, граничащие с экстремальным спортом, являются условием возникновения ситуаций, в которых происходит психофизиологическая адаптация человека к экстремальным средовым условиям. Кроме того, при занятиях активными видами отдыха экстремальные ситуации могут быть ожидаемыми и регулируемы, их предсказуемость исключает появление психических травм, а надёжность снаряжения сводит к минимуму риск получения травмы. Всё это позволяет снижать стрессорную нагрузку на функциональные блоки организма, обеспечивающие адаптацию.

Полученные данные позволяют разработать комплексы профилактических и восстановительных мероприятий для снижения психо-эмоционального напряжения в условиях информационного стресса у людей в экстремальных ситуациях, например студентов первых курсов вузов.

#### **Библиографический список**

1. *Боль и страх в экстремальном спорте // Вертикальный мир. - 2003. - № 37. - С. 62-65.*
2. *Боль и страх в экстремальном спорте // Вертикальный мир. - 2003. - № 38. - С. 77-81.*
3. *Короленко, Ц.П. Психофизиология человека в экстремальных условиях / Ц.П. Короленко. - Л., 1978.*
4. *Лебедев, В.И. Личность в экстремальных ситуациях / В.И. Лебедев. - М., 1989.*
5. *Пиратинский, А.Е. Подготовка скалолаза / А.Е. Пиратинский. - М., 1987.*

УДК 612.745.6

**В.Н. Стрелков, Ю.Э. Бондаренко, Л.Д. Олифер, Л.А. Клименко**  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

### **Гигиеническая оценка здоровья студентов и возможности его улучшения**

Студенты – это наиболее динамичная общественная группа, находящаяся в периоде формирования социальной и физиологической зрелости, хорошо адаптирующаяся к комплексу факторов социального и природного окружения. Вместе с тем, эта группа подвержена высокому риску нарушений здоровья в связи с влиянием следующих факторов:

- Ослабленное здоровье студентов до их поступления в вуз;
- Экологические факторы;
- Нарушение режима питания, недостаточность и несбалансированность питания;
- Гиподинамия;
- Невысокий уровень валеологической культуры;
- Стрессовые факторы, психоэмоциональное перенапряжение.

Из существующих методик оценки состояния здоровья были выбраны: определение *индекса массы тела (ИМТ)*, рекомендованный ФАО/ВОЗ (1987 г.), и *адаптационного потенциала (АП)* по Р.М. Баевскому [1], а также методика социально-гигиенического анализа.

Гигиеническому обследованию подверглись 200 студентов 4 курса Пятигорской ГФА (2005 г.). Результаты оценки ИМТ представлены на диаграмме (рис. 1).

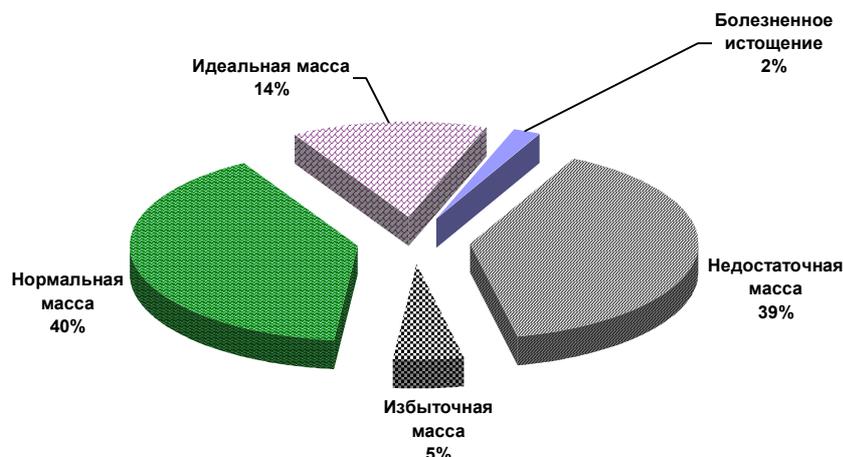


Рисунок 1 – Значения индекса массы тела студентов 4 курса

Как видно из диаграммы, нормальную и идеальную массу тела имеют только 54% студентов, недостаточную массу тела – 40%, 2% – болезненное истощение, избыточную массу тела имеют 5% студентов. Таким образом, для более 50% студентов необходима коррекция массы тела.

Определены значения адаптационного потенциала системы кровообращения (АП) в баллах, который показал, что только 42% студентов имеют удовлетворительную адаптацию, у 11% наблюдается неудовлетворительная адаптация, а 47% имеют напряжение механизмов адаптации. Определённые значения АП свидетельствуют о том, что здоровье 58% студентов находится в состоянии между нормой и патологией.

Для проведения социально-гигиенического анализа была разработана анкета, с помощью которой выявлялись частота приёма студентами полноценной пищи, частота болезненных состояний, частота обращений в поликлинику в течение последнего года. Как показали результаты анкетирования, более 50% студентов получают полноценную пищу 1 раз в день, и только 3,5% респондентов нормально питаются, остальные 46,5% питаются по обстоятельствам, но не чаще 2-х раз в день. Данное обстоятельство является весьма тревожным фактом, поскольку нерегулярное и неполноценное питание приводит к повышению уровня заболеваемости как инфекционной, так и неинфекционной природы.

Результаты анкетирования также показали, что не испытывали недомоганий 10% студентов, испытывали легкие недомогания – 15%, болели 1-2 раза за год – 38%, при этом обращались в поликлинику – только 6%, болели 2-3 раза за год – 24%, при этом обращения в поликлинику происходили не более 1 раза. Только 5% болеющих студентов регулярно обращались за помощью к врачу.

Полученные результаты свидетельствуют о низком уровне здоровья студентов 4 курса, большинство из которых нуждается в коррекции. В этой связи, для повышения уровня здоровья студентов необходимо реализовать целый комплекс мероприятий, который должен включать следующие направления: пересмотр расписания рабочего времени студентов, с выделением достаточного количества времени на приём полноценной пищи с 12.00 до 13.00, что также соответствует физиологическим ритмам организма; усиление воспитательной и санитарно-просветительной работы в учебных группах, направленной на разъяснение значения правильного питания, отдыха, спорта и др.; включение в ежедневный рацион студентов продуктов здорового питания в виде функциональных напитков, соков, паст и т.п., улучшающих адаптацию организма и способствующих увеличению массы тела [2].

#### Библиографический список

1. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояния на грани нормы и патологии / Р.М. Баевский. – М.: Медицина, 1979.- 298 с.
2. Бондаренко, Ю.Э. Изучение функциональных и эргономических потребительных свойств ВК напитков Квант-1 и Квант-2 / Ю.Э. Бондаренко, Л.Д. Олифер // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. - С. 428-429.

УДК 362.853

В.Н. Стрелков, Г.Л. Филонова, Л.И. Косыгина, Н.А. Комракова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

ГУ ВНИИ пивобезалкогольной и винодельческой промышленности РАСХН, г. Москва

### Классификация напитков, используемых в эндоэкологической реабилитации и оценка их потребительных свойств

Напитки, как известно, являются наиболее физиологичной формой введения в организм необходимых веществ. Не случайно, именно напитки широко используются в эндоэкологической реабилитации населения. Между тем, возникают проблемы, связанные с их классификацией, поскольку за последние годы ассортимент напитков, обладающих самыми разнообразными свойствами, заметно расширился. Если раньше промышленностью выпускались только безалкогольные напитки общего применения, то в настоящее время изготовители предлагают рынку различные оздоровительные, нейроцевтические, спортивные, энергетические, тонизирующие, антистрессовые, общеукрепляющие напитки [1]. Разрабатываются напитки для диабетиков, напитки улучшающие психоэмоциональный настрой, способствующие увеличению или снижению массы тела, усвоению других пищевых продуктов, иммуномодулирующие, иммунокорректирующие, адаптогенные и др. [2]. Все эти напитки, в той или иной мере, оказывают влияние на эндоэкологию человека и повышают его устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды.

Поскольку такие напитки оказывают воздействие на самые разнообразные функции и системы организма человека, их стали называть функциональными. По нашему мнению, *в основе классификации функциональных напитков должны лежать уровни влияния их потребительных свойств на организм человека*. В этом случае, классификацию функциональных напитков по уровню влияния на потребительные свойства, можно представить в виде трёх групп:

1. *Безалкогольные напитки общего назначения* (освежающие, утоляющие жажду и т.п.) – оказывающие разнонаправленное влияние на уровне психофизиологического воздействия.
2. *Напитки парафармацевтические* – оказывающие направленное воздействие на организм человека в рамках физиологического воздействия.
3. *Напитки фармацевтические* – оказывающие направленное воздействие на организм человека в терапевтических дозах.

При такой классификации, отнесение создаваемых напитков к той или иной группе, будет зависеть от силы воздействия напитков на органы и системы организма человека, что связано с ассортиментом и количеством микро- и макроэлементов, сбалансированного комплекса витаминов и других биологически активных веществ. Данный подход является, по нашему мнению, более объективным, так как позволяет обосновывать выбор методов исследования для чёткого ответа на вопрос, к какой группе следует отнести тот или иной напиток.

В процессе разработки напитка возникает необходимость предварительной оценки его потребительных свойств (ПС). В первую очередь, это относится к функциональным и эргономическим ПС, которые должны рассматриваться как единый, взаимосвязанный комплекс, оценку которого необходимо вести, прежде всего, на энергоинформационном или полевом уровне [3]. Это связано с тем, что при создании напитка, из различных компонентов, имеющих собственную полевую структуру, как из кирпичиков, создаётся новая структура, поле которой взаимодействует с полем организма человека в рамках системы «человек – напиток». Поскольку напиток содержит биологически активные вещества, то можно говорить о биополе этого продукта. В этом случае, чем больше биополе напитка будет соответствовать биополу человека, тем более эргономичным будет напиток, тем лучше будут проявляться его функциональные свойства.

Для изучения энергоинформационных показателей напитков и оценки влияния на органы и системы организма человека был использован метод газоразрядной визуализации (ГРВ) и программно-аппаратный комплекс «ГРВ – Камера», рекомендованный Минздравом РФ к применению в медицине, спорте, психологии, психофизиологии, в фундаментальных и прикладных исследованиях. Данный метод позволяет оценивать энергетическое (фрактально-энтропийное) состояние пищевых продуктов, минералов, растений и других объектов биологической природы, а также их воздействие на человека [4]. С помощью этого метода, исследовались концентрированные основы и восстановленные из них напитки: «Разумный», «Эндотонус», «Элиттони», «Седовит», «Иммуномодель» и др., а также вода, являющаяся их основой. В качестве образца была исследована вода для инъекций в ампулах (изготовитель – Львовский Химфармзавод, дата изготовления – 12.09.2001, срок хранения – до 12.09.2005). Анализ объектов проводился в соответствии с подобранными для них режимами сканирования, рекомендованные разработчиками этого метода.

Для энергоинформационной оценки биологической активности объектов использовались: изображения ГРВ-грамм, которые имеют присущие только им особенности короноислучения: единое или разорванное кольцо, изрезанность его внешнего контура, цветовую насыщенность, ширину, плотность, наличие или отсутствия стримеров (всплесков) и направленность их расположения; площадь ГРВ изображения; коэффициент формы;

фрактальность и энтропия. Наряду с этим, с помощью специальных программ (“*GDV Diagram*” и “*GDV Aura*” и др.) проводилось изучение влияния напитков на органы, системы и биоэнергетику (ауру) человека. а также параметрический и структурный анализ полученной информации.

Результаты исследования:

1. По особенностям свечения короны ГРВ-граммы можно судить о биологической активности изучаемых объектов, а само изображение является своеобразной визитной карточкой, присущей только данному продукту и может быть использована для его визуальной идентификации.

2. Все напитки влияли на те или иные органы и системы организма человека, являясь, в основном, продуктами с Инь-биоэнергетикой, что очень важно при воспалительных процессах и нервной возбудимости.

3. При хорошей энергоинформационной эргономичности напитков с организмом человека, через 30-40 минут после его принятия, происходило полное или частичное восстановление биоэнергетического баланса организма человека. Очевидно, что такой же механизм влияния на биоэнергетику у фармацевтических напитков и других продуктов, употребляемых человеком.

Безусловно, возникает целый ряд вопросов, на которые предстоит ответить: как изменяются энергоинформационные показатели напитков в процессе их хранения, какова длительность сохранения восстановленной биоэнергетики человека, её связь с биоритмами и др. Тем не менее, проведённые исследования позволяют говорить о том, что на основе оценки сочетаемости (эргономичности) напитков, в том числе, фармацевтических, с организмом человека на энергоинформационном уровне, появляется возможность программировать их потребительные свойства, оперативно вносить коррективы в изменение рецептуры. Метод имеет и ряд других преимуществ: объективность и безопасность снятия информации, возможность отслеживания её во времени, простота и удобство; отсутствие каких-либо особых требований к помещению, условиям окружающей среды и др. Важным обстоятельством является наглядность и интерпретируемость получаемых результатов, удобство их хранения и обработки.

Таким образом, метод газоразрядной визуализации открывает новые возможности в исследовании на тонком уровне функциональных и эргономических потребительных свойств напитков, в том числе, фармацевтических.

#### **Библиографический список**

1. Дымова, А.Ю. *Здоровые функциональные напитки* / А.Ю. Дымова // *Пиво и напитки*. - 2001. - № 1. – С. 38-39.
2. Филонова, Г.Л. *Безалкогольные напитки на натуральной основе* / Г.Л. Филонова, В.Н Стрелков // *Пиво и напитки*. - 2003. - № 1. – С. 48-50.
3. Стрелков, В.Н. *Использование современных биоэнергоинформационных технологий в изучении потребительных свойств напитков* / В.Н. Стрелков // *Проблемы качества бутилированных питьевых вод, безалкогольных и слабоалкогольных напитков: Материалы науч.-практ. конф. 22-23 окт. 2003 г.* - М.: Изд. комплекс МГУПП, 2003.- С. 87-89.
4. Коротков, К.Г. *От эффекта Кирлиан к Биоэлектрографии* / Коротков К.Г., Короткина С.А. - СПб.: Изд-во «Ольга», 1998. – 344 с.

# Авторский указатель

А. Дж. Алькаф.....	333	Белякова Е.А.....	163
Абдельkrim Манар.....	477	Бережная Е.С.....	428, 429
Абисалова И.Л.....	370	Бережная Л.А.....	94
Абрамова М.В.....	413	Бережной А.В.....	164
Авакян А.Э.....	438	Биляч Я.И.....	347, 389
Авалиани И.Ю.....	592	Благодарная Е.Ю.....	72, 344
Авдюнина Н.И.....	138	Благодарная Н.В.....	297, 344
Авенирова Е.Л.....	75	Блинова М.П.....	276
Адамсон В.Г.....	221	Блинова О.А.....	103
Адекенов С.М.....	21, 22	Бобылев О.В.....	73, 338
Айрапетова А.Ю.....	123, 269	Бобаевская Н.И.....	5, 338, 340
Акиншина Н.И.....	415	Богданов А.Н.....	33, 392
Акопов А.А.....	5, 392	Богдaшев И.В.....	490
Аксенова Г.И.....	91	Богдaшев Н.Н.....	126, 190
Алексеев К.В.....	88, 105, 135, 138	Божко Н.В.....	318
Алфимова Г.В.....	66, 244	Боковикова Т.Н.....	245
Алябьев А.А.....	225	Болдырева Е.В.....	445
Амосов В.В.....	152	Болотов В.М.....	243
Андреева И.Н.....	98, 416, 428, 505, 573	Болотова В.Ц.....	75, 328, 405
Андреева О.А.....	347	Бондаренко Ю.В.....	527
Андрюков К.В.....	334	Бондаренко Ю.Э.....	599
Анисимова И.Е.....	153	Бондарь С.Н.....	205
Ансон С.И.....	261	Боряк В.П.....	399
Антонова Е.Н.....	418, 419, 429	Бубенчиков Р.А.....	133
Апраксин В.Ф.....	156, 396	Бубенчикова В.Н.....	7, 342
Арльт А.В.....	365	Будревич А.А.....	448
Артасюк Е.М.....	206	Булатов Р.М.....	298
Артемова М.А.....	67	Буракова М.А.....	75
Артемьева И.А.....	91	Бурла П.....	561
Арчинова Т.Ю.....	122, 288	Бутенко Л.И.....	166, 167, 343
Атласова И.А.....	137	Бутырская Е.В.....	251
Афанасьева Т.Г.....	420	Бучнев Б.П.....	429, 432
Ахметова Т.А.....	422	В. Опонасенко.....	357
Бабаян М.С.....	44	Вайнштейн В.А.....	83
Бабкина В.И.....	518	Валева Ю.Н.....	294
Багирова В.Л.....	6, 252, 255, 484	Валентинов Б.Г.....	229
Базарный В.Л.....	489, 501, 575	Вальдес Перес Ф.М.....	491
Баландина И.А.....	6, 484	Вардосанидзе С.Л.....	586
Бат Н.М.....	424	Василенко Ю.К.....	349
Батуров А.В.....	426, 427	Васильев Г.В.....	357
Бахтина С.М.....	173, 219, 328, 405	Васина Т.М.....	225
Белай И.М.....	394	Вахрин М.И.....	254, 279, 359
Беликов В.Г.....	158, 337	Вашенко Е.С.....	264, 347, 389
Беловолова Е.А.....	159	Вашенко Т.Н.....	114
Белоногова В.Д.....	58	Вдовенко-Мартынова Н.Н.....	8, 372
Белоусова А.Л.....	161	Вдовина Г.П.....	329
Белякова А.В.....	83	Великая Е.В.....	95

Вербовская Е.Н.	15	Демина Н.Б.	81, 95, 255
Вергейчик А.Е.	168	Демченко Ю.Т.	83
Вергейчик Е.Н.	305, 473	Денисенко О.Н.	26, 34, 48, 57, 139, 399
Вергейчик Т.Х.	169, 171, 238, 259	Денисенко Ю.О.	139
Верещагина В.В.	77, 123, 145, 269	Дергоусова Т.Г.	457, 459
Верниковский В.В.	78	Дерхо А.Э.	195, 240
Викулова К.А.	435	Джумырко С.Ф.	20
Винюков Д.Д.	9, 11	Дитковская А.Г.	88
Владыкин А.Л.	386	Дмитриев А.Б.	197
Водорезова Л.А.	12	Долгих В.К.	460
Вожева А.Б.	173, 219	Донцова Л.П.	129
Волкова А.А.	567	Донченко В.В.	292
Волокитин С.В.	174	Доркина Е.Г.	347, 382, 389
Воробьева В.М.	80	Дремова Н.Б.	518, 543, 549, 569
Вострикова Т.В.	437	Дрюцкая С.М.	587
Габриелян Н.В.	27, 477	Дубовик В.А.	198, 329
Гаврилин М.В.	175, 177, 179, 180, 212, 214, 316, 319, 344	Дукенбаева А.Д.	21, 22
Гаврилина Н.И.	438, 565	Дуккардт Л.Н.	297, 344
Гаврилов К.Н.	290	Духанина И.В.	349
Гаврилов Н.И.	290	Дыгин С.В.	591
Гадасина Н.В.	245	Дьякова И.Н.	351
Гаевая Л.М.	403	Еганов А.А.	153
Гаевый М.Д.	403	Егорова С.Н.	422
Гайкалов А.В.	451	Елизарова Ю.Н.	353
Гайкалов В.А.	451	Елисеева Л.М.	20, 24
Гайсинович М.С.	298, 508	Елисеева Н.И.	461
Галихина О.В.	440, 441	Елисеева Ю.А.	199
Галкин М.А.	15, 24, 31, 60	Еманова А.М.	463, 464
Ганиева Х.Г.	324	Ефимова О.Н.	75
Ганичева Л.М.	329, 443	Жариков А.Ю.	303
Гацан В.В.	445, 446, 519	Жемчугова И.В.	12
Геллер Л.Н.	448, 451, 452, 454	Жиденко Д.А.	555
Глушко А.А.	410	Жилякова Е.Т.	357
Глушко М.П.	17	Житарь Б.Н.	26
Гокжаева Л.П.	225	Жоров Б.М.	465
Гончаров Н.Ф.	7	Жук В.А.	174
Горшунова Л.Н.	456	Жукова О.Л.	201
Гранкина И.В.	372	Забозлаев А.А.	89
Гребнева Т.В.	452	Заварзина М.В.	378
Гремяков А.И.	183	Зайцев В.П.	203, 205
Григорьев А.М.	185	Залесов В.В.	282
Гришин А.В.	550, 552	Замчалкин Г.Н.	438
Гришин Д.А.	153	Захарова М.В.	163
Грушевская Л.Н.	135, 138	Зацепина Л.Е.	383
Губанова Л.Б.	158, 285	Зеленков В.Н.	152
Гугучкина Т.И.	163	Зимица И.А.	88, 135, 138
Гужва Н.Н.	73	Золотухина Л.А.	468
Гунар О.В.	188	Зюбр Т.П.	91, 92
Гуров Е.А.	233	Зяблицева Н.С.	161
Гурусова А.А.	190	Иванов Е.В.	67, 119, 272
Гусова Б.А.	586, 592	Иванова И.В.	470, 473
Гуськова Г.Б.	238	Иванова Л.И.	114, 203, 244
Гутенева Г.С.	346	Иванова М.С.	595
Гюльбякова Х.Н.	191, 226	Ивашев М.Н.	333, 365, 367
Дайронас Ж.В.	18	Ивенский Н.И.	547
Данилов Ю.Л.	359	Ивин Б.А.	328, 405
Дейнека В.И.	192	Израилова Г.Г.	264
Дейнека Л.А.	192	Илларионова Е.А.	206
		Ильинская М.В.	126

Иозеп А.А.	261	Коновалов Д.А.	17
Исаханов А.Л.	62, 394	Коновалов Ю.Б.	28
Ишмуратова М.Ю.	22	Коньшина Т.М.	496
Кабакова Т.И.	513, 547	Копылов Э.А.	114
Кабишев К.Э.	270	Копытько Я.Ф.	229
Казаков А.Л.	93, 343	Коркодинова Л.М.	334, 359
Казарцев И.А.	209, 563	Коротаева М.С.	58
Кайшева Н.Ш.	27, 94, 477, 479, 493	Косарева Т.В.	105
Калашникова Е.А.	337	Косыгина Л.И.	601
Калёкин Р.А.	211	Косянок Н.Е.	376
Калинкина Г.И.	22	Котовский Б.К.	241
Калмыкова Т.П.	88, 105	Кочкаров В.И.	357
Калужских А.Н.	405	Кравченко Г.А.	489
Каменцев Я.С.	221	Красильщиков А.А.	241
Карагулов Х.Г.	177, 212	Крат И.П.	203
Караева Л.Д.	259	Крафт Л.А.	80
Кардонский Д.А.	153	Кремлёва О.Б.	334
Карева Н.Н.	480	Кривко Ю.И.	110
Карпенко В.А.	169, 214, 316	Кривошапкина Л.Г.	106
Карпеня Л.И.	354	Кривчикова Е.	357
Карпов С.И.	243	Крикова А.В.	337
Кассин В.Ю.	80	Криштанова Н.А.	378
Касьянова И.А.	169	Крохин И.П.	508
Каухова И.Е.	83	Круглая А.А.	30
Кахерская Ю.С.	216	Крылов А.В.	405
Квачахия Л.Л.	218	Кубракова Н.Ю.	598
Квятковская М.А.	141	Кудимов Ю.Н.	290
Кеменова В.А.	95	Кузмичева О.А.	357
Ким Е.В.	513	Кузнецов А.В.	108
Кимадзе М.И.	98	Кузнецов А.П.	102
Киреева А.В.	173, 219, 385	Кузнецов П.В.	233
Кириллова Н.В.	54	Кузнецова Л.С.	110, 113, 264
Киселевская Е.А.	592	Кузьменко Л.С.	490
Клименко Е.А.	463	Куклин В.Н.	173, 219, 385, 386
Клименко Л.А.	599	Кулешова С.А.	166, 333, 392
Климкина Е.И.	362	Кулибаба Н.И.	114
Клишина И.И.	66	Кулик В.В.	361
Клочков С.В.	174	Куликов А.Ю.	491
Кнауб Н.Н.	141	Куликова Т.П.	31
Кныш О.И.	435	Куль И.Я.	234, 297
Кобыльченко М.Ю.	482	Кумышева Л.А.	112
Ковалева Е.Л.	6, 484	Кундюкова Ю.Н.	122
Ковалева Н.А.	92	Купянская В.Н.	236
Коваленко А.Е.	153	Курбатов Е.Р.	359
Ковальская Г.Н.	485	Куреган А.Г.	237
Ковтун В.Ф.	99	Куропятник С.М.	493
Кодониди И.П.	333	Курсинова Ю.А.	310
Кожарская Е.В.	93, 343, 410	Куянцева А.М.	361
Козырев В.А.	355	Лазарян Д.С.	211, 238, 292, 349
Козьмина А.Г.	328, 405	Лапин А.А.	152
Колиниченко И.А.	593	Лежнева Л.П.	113
Комарова Н.В.	221	Леонова В.Н.	240
Компанцев В.А.	161, 225, 319	Леонтьева Ф.Р.	494
Компанцев Д.В.	102, 195, 226, 240	Линникова В.А.	171, 238
Компанцева Е.В.	227, 265, 300	Лихота Т.Т.	227, 247
Комракова Н.А.	601	Ложкин А.В.	241
Кондратов С.Ю.	486, 488	Ломова Т.С.	243
Кондратова Ю.А.	342	Лосенкова С.О.	362
Кондратьева Н.А.	103	Лошаков Л.А.	581

Лукашук С.П.	33	Нестерова Т.А.	419
Лысенко Т.А.	333, 364	Нетребенко Н.Н.	40
Лякина М.Н.	484	Нечаева Е.Б.	255
Ляхова Н.С.	365	Никитина А.С.	42
Мазурина М.В.	338	Никитина Н.В.	122, 361
Макарова Л.М.	93, 376	Никонова Е.В.	259
Максименко Т.И.	66, 244	Нильва И.Е.	504
Малкова В.В.	496	Новиков В.Е.	362
Малкова Т.Л.	294, 298, 508	Новиков О.О.	357
Мальков И.В.	367	Новикова В.В.	373
Малюк Е.В.	34	Новикова Е.В.	261
Манаева С.А.	245	Новикова Л.Ю.	529
Манджиголадзе Т.Ю.	122	Новикова М.Ю.	357
Марданова Л.Г.	334	Новосартова В.В.	505
Маринина Т.Ф.	66, 102, 114, 226	Овчаренко Л.П.	113, 264, 265, 267
Марков М.В.	152	Оганесян Э.Т.	89, 347, 389
Маркова О.М.	227, 247	Огурцов Ю.А.	340, 370, 372
Марсов Н.Г.	394	Одегова Т.Ф.	282, 373
Мартиросова Г.А.	248	Ожигова М.Г.	375
Мартынов А.М.	35	Олейник Г.А.	544
Мартынов С.Н.	364	Олифер Л.Д.	599
Марченко Е.А.	521	Олымская И.С.	131
Марченко Н.В.	500	Онбыш Т.Е.	376
Марченко О.Г.	497	Орехов Н.М.	507
Марченко С.Д.	103	Орехова Т.А.	508
Масликова Г.В.	369	Орловская Т.В.	44
Маслов А.А.	67	Осипов А.С.	255
Маслова Е.М.	464	Осипов П.А.	556, 558
Матершов С.В.	369	Охременко О.С.	123, 269
Мезенова Т.Д.	36, 197	Павлова Л.М.	382
Мелик-Гусейнов В.В.	57	Панцуркин В.И.	373
Меньков С.В.	250	Парфейников С.А.	432, 465, 509, 572
Меркулова Ю.Д.	251	Парфенов А.А.	62
Мешалкина С.Ю.	461	Парфёнова И.К.	595
Микаэлян М.Ф.	432	Парфентьева Е.П.	347, 389
Милкина С.Е.	135	Пасько Е.И.	270
Минина С.А.	375	Пенджиев Э.Д.	272
Митькина Л.И.	252	Пензина Т.Н.	407
Михайлова Г.В.	80	Перевозчикова Г.Г.	198
Михайлова С.А.	502	Петишев О.А.	136
Михайловский А.Г.	254, 279	Петриченко В.М.	45
Мичник Л.А.	116	Петросян И.Б.	48
Мичник О.В.	116	Петухова О.В.	510
Мокин П.А.	282	Печинский С.В.	274
Молоков В.Д.	91	Писарев Д.И.	57
Молчанов М.В.	118	Писаренко Е.Н.	432, 529
Мороз Т.Л.	485	Плетенева Т.В.	199
Морозов В.А.	501	Погорелов В.И.	73, 89, 106, 123, 269
Мошкова Л.В.	426, 427	Погорелый В.Е.	376
Мурашкина И.А.	92	Погребняк А.В.	110, 280
Мыкоц Л.П.	190, 203, 205	Погребняк Л.В.	77
Мышкина В.И.	320	Подгорная Ж.В.	389
Мясников В.Ю.	119	Подлужная А.А.	512
Назарова А.А.	243	Подсадная А.В.	167, 343
Назарова Л.Е.	351, 370, 372	Подушкин В.Ю.	276
Налимов С.П.	142	Поклад С.В.	98
Насрулаева Х.Н.	502	Покровская Т.Г.	357
Нежинская Г.И.	386	Покровский М.В.	357
Нерсисян З.М.	37, 39	Поливанов В.А.	491

Полинская Т.А.	529	Синева Т.Д.	521
Полихрониди Е.П.	597	Сипливая Л.Е.	218
Польгалова Н.Н.	279	Ситков А.И.	5
Попова Е.А.	513	Скорнякова А.Б.	292
Попова О.И.	42, 161, 227	Скульте И.В.	347
Поснов И.А.	280	Слепян Л.И.	54
Постникова Н.В.	338, 392	Смирнов А.В.	523, 524, 527
Потапов А.М.	517	Смыченко В.М.	261
Потехина Т.С.	378	Соколова О.И.	294
Прокапчук И.С.	391	Сокольская Т.А.	229
Прокопенко И.П.	596	Сокур Т.В.	229
Прокопов А.А.	379	Соловей Н.В.	361
Протасов Ю.М.	126	Соломонова А.П.	221
Пулина Н.А.	282	Сопова М.В.	405
Пучинина Т.Н.	500	Сошникова О.В.	295
Пучкова Е.М.	75	Спасенков А.И.	54
Пушкарский С.Н.	49	Спасенкова О.М.	54
Пшукова И.В.	36, 169	Староверов В.М.	185
Пятин Б.М.	135, 138	Старокожко Л.Е.	136
Раднаев Г.Г.	451	Степаненко О.Б.	135, 138
Распопов Е.И.	148	Степанова Е.Н.	385, 386
Ремезова И.П.	284	Степанова Т.А.	144
Репс В.Ф.	597, 598	Степанова Э.Ф.	78, 131, 137
Родовниченко М.С.	159	Степанюк С.Н.	8, 297, 372
Романцова Н.А.	127	Столяров Е.Е.	298
Рудаков О.Б.	185	Стоянова О.Ф.	251
Рыкунова И.П.	285	Стрелков В.Н.	599, 601
Рюмина Т.Е.	129	Стрелкова Л.Ф.	270
Савельева Т.А.	205	Стрелкова М.А.	54
Савченко Л.Н.	114	Стрельцов Д.А.	300
Саджая Л.А.	382	Стронова Л.А.	245
Садовская О.Н.	446	Струсовская О.Г.	240
Садчикова Н.П.	302	Сульдин А.В.	302
Саенко А.Ю.	131	Сульдин А.С.	138
Саканян Е.И.	119, 142, 241, 270, 276, 378, 398	Сумцов М.А.	302
Саломатин Е.М.	153	Суслина С.Н.	105
Саморядова А.Б.	287	Сухинина Т.В.	45
Самоукова Т.С.	173	Сухих А.С.	233
Сампиев А.М.	133	Сухотерина Н.В.	303
Сарибекянц Е.Б.	598	Сыроватский И.П.	206
Саушкина А.С.	114, 139, 214, 288, 316	Сыровежко Н.В.	75
Сафиуллин Р.С.	440, 441	Сыроешкин А.В.	199, 312
Свиридова Е.С.	518	Сыропятов Б.Я.	373
Северцев В.А.	106	Сысоева Т.Н.	205
Селеменев В.Ф.	243, 251	Сысуев Б.Б.	576
Семёнова Н.Н.	290	Сяйлев А.А.	338, 340
Семеновых Е.В.	373	Тавакалян Р.В.	509
Семенченко В.Ф.	132	Талдыкина А.А.	236, 305
Сенченко С.П.	179, 180, 264	Таниб Муфид Камел	388
Сень Т.В.	7	Телицын В.И.	529
Сеньчукова Г.В.	179, 180	Тельнова Е.А.	530
Сепп А.Н.	519	Темирбулатова А.М.	174
Сергеев Н.С.	133	Терехов А.Ю.	389
Сергеева Е.О.	347, 349, 382	Терзян Г.А.	337
Сергиенко А.В.	383	Тиллаева Г.У.	324
Серебряная Ф.К.	49, 51	Тираспольская С.Г.	66, 244
Сидоренко О.В.	334	Титова А.В.	302, 309
Сизяков С.А.	135	Тихомирова О.М.	391
Симонян Е.В.	344	Толкачева И.В.	543

Томилов М.В. ....	282	Челова Л.В. ....	139, 399
Третьякова Е.А. ....	544	Челомбитько В.А. ....	18
Трофименко А.Е. ....	547	Челомбитько Е.В. ....	572
Тулайкин А.И. ....	55	Чемесова И.И. ....	391
Турецкова В.Ф. ....	303	Чепракова В.А. ....	573
Тхориков Б.А. ....	549	Черепкова О.В. ....	575
Тыжигирова В.В. ....	310	Чизмичян Е.Э. ....	416
Удалова Н.А. ....	243	Чиркова М.Н. ....	81
Узденова Б.А. ....	392	Чотчаева А.Н-М. ....	400, 401, 403
Успенская Е.В. ....	312	Чуклин Р.Е. ....	404
Устинова Л.В. ....	550, 552	Чуланова А.В. ....	576
Ушаков В.Б. ....	57	Чупандина Е.Е. ....	578
Ушакова В.А. ....	265, 267	Шагин Д.Н. ....	276
Ушакова Л.С. ....	177, 212, 316, 354	Шарахова Е.Ф. ....	579
Фахириди С.Т. ....	479, 493	Шаренко О.М. ....	347
Федина Е.А. ....	554	Шаталова Е.В. ....	568
Федоренко Г.А. ....	555, 556, 558, 570	Шаталова Т.А. ....	127
Федорова Е.П. ....	139, 244	Шатило В.В. ....	174
Федосеев А.С. ....	559, 561	Шевченко А.М. ....	136, 137, 148, 174, 288
Федосеева Г.М. ....	216	Шемберова А.П. ....	166, 343
Федосеева Л.М. ....	141, 209	Шестаков Г.Н. ....	319
Филиппенко Н.Г. ....	575	Шеховцова Е.Г. ....	75
Филипьев Д.Ю. ....	563	Шиповская А.Б. ....	320
Филонова Г.Л. ....	601	Шкроботько П.Ю. ....	62
Флисюк Е.В. ....	142	Шкутина И.В. ....	251
Фогт В.П. ....	144	Шорманов В.К. ....	218
Фурса Н.С. ....	58, 62, 394	Шпак А.В. ....	183
Харахашян А.А. ....	565	Шпигун О.А. ....	183
Хартюнова Е.И. ....	318, 344	Шутов Р.В. ....	405
Харченко А.В. ....	399	Щербакова Л.И. ....	225
Харченко Г.Т. ....	567, 568	Эвич Н.И. ....	129
Хачатрян М.М. ....	493	Юнусова Н.Х. ....	324
Холявина М.М. ....	543	Юрова В.А. ....	407
Хорлякова О.В. ....	569	Юсковец В.Н. ....	328
Хотиль Н.А. ....	570	Юсупова К.А. ....	320
Хотиль Ю.М. ....	570	Юшко Е.В. ....	77
Хромова О.Г. ....	15	Юшков В.В. ....	282
Хромцова Е.Н. ....	60	Ягудина Р.И. ....	581
Царькова М.А. ....	270	Язневич Н.В. ....	480
Цепилов О.В. ....	254	Якимова Ю.В. ....	158
Цыбулина М.Г. ....	169, 238, 292	Яковенко Л.С. ....	93, 149, 410
Чазов Е.А. ....	254	Яковлева Е.П. ....	272
Чакчир Б.А. ....	156, 396	Яковлева Н.Г. ....	583
Чакчир О.Б. ....	398	Якуба Ю.Ф. ....	163
Чалов А.Л. ....	454	Ярыгина Т.И. ....	198, 329
Чалый Г.А. ....	295	Яценко К.В. ....	282
Чаплыгина И. ....	33	Яцюк В.Я. ....	295
Чахирова А.А. ....	145		

# Организации, в которых выполнены исследования, опубликованные в настоящем сборнике

1. Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
2. Алтайский филиал Всероссийского заочного финансово-экономического института, г. Барнаул
3. Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Барнаул
4. Аптека ЗАО «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО», г. Южно-Сахалинск
5. Белгородский государственный университет, г. Белгород
6. Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград
7. Воронежская государственная технологическая академия, г. Воронеж
8. Воронежский архитектурно-строительный университет, г. Воронеж
9. Воронежский государственный университет, г. Воронеж
10. Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва
11. Государственный океанографический институт, г. Москва
12. ГУ ВНИИ пивобезалкогольной и винодельческой промышленности РАСХН, г. Москва
13. ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, г. Москва
14. ГУП «Медицинская техника и фармацевция Татарстана», г. Казань
15. ГУП СК «Ставропольфармация»
16. Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала
17. Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск
18. ЗАО «Верофарм», г. Москва
19. Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье
20. Институт государственного контроля качества лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», г. Москва
21. Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, г. Казань
22. Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва
23. Институт фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Караганда, Республика Казахстан
24. Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск
25. Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск
26. Кавминводский институт сервиса, г. Пятигорск
27. Казанский государственный медицинский университет, г. Казань
28. КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края», г. Краснодар
29. Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово
30. Костромской государственный технологический университет, г. Кострома
31. Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар
32. Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар
33. Курский государственный медицинский университет, г. Курск
34. Курский государственный университет, г. Курск
35. Министерство здравоохранения Ставропольского края, г. Ставрополь
36. Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск
37. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва
38. Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

39. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва
40. Муниципальное унитарное предприятие ЦРА № 29, г. Спасск-Дальний
41. МУП «Аптека № 91», г. Владивосток
42. Научно-исследовательский институт фармации Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва
43. Научно-производственная фирма аналитического приборостроения «Люмэкс», г. Санкт-Петербург
44. НИИ молекулярной медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва
45. ОАО «Юграфарм», г. Тюмень
46. ОАО Государственный НИИ технологий медицинской промышленности, г. Белгород
47. Омская государственная медицинская академия, г. Омск
48. ООО «АНКИТА-ФАРМ», г. Москва
49. ООО «Бивитекс», г. Нальчик
50. ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»», г. Санкт-Петербург
51. ООО «ТК Фарм», г. Москва
52. ООО «ФармаАТЛАС», г. Якутск
53. ООО Фармацевтическая фирма «Сантэ», г. Якутск
54. Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь
55. Пермский государственный университет, г. Пермь
56. Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск
57. Пятигорский государственный лингвистический университет, г. Пятигорск
58. Пятигорский филиал Северо-Кавказского государственного технического университета, г. Пятигорск
59. Российский университет Дружбы Народов, г. Москва
60. Российский центр судебно-медицинской экспертизы, г. Москва
61. Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону
62. Ростовский областной фонд ОМС, г. Ростов-на-Дону
63. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург
64. Саратовский государственный университет, г. Саратов
65. Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский институт садоводства и виноградарства, г. Краснодар
66. Северо-Кавказский филиал Белгородского государственного технологического университета им. В.Г. Шухова, г. Минеральные Воды
67. Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
68. Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск
69. Ставропольская государственная медицинская академия, г. Ставрополь
70. Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент
71. Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь
72. Тверской государственный университет, г. Тверь
73. Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень
74. ФГУ «Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента Российской Федерации, Московская область
75. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва
76. ФГУ Федеральный научный клинично-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения Росздрава, г. Москва
77. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор), г. Москва
78. Химико-токсикологическая лаборатория ГУЗ «Наркологический диспансер», г. Краснодар
79. Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, г. Москва
80. «Экосайнс» – официальный представитель «LED», г. Москва
81. Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

# Содержание

<b>Предисловие.....</b>	<b>3</b>
<b>Фармакогностическое и ботаническое изучение лекарственных растений .....</b>	<b>4</b>
<i>А.А. Акопов, Н.И. Богаевская, А.И. Ситков</i> Сравнительное морфолого-анатомическое изучение кипрея холодного, кипрея горного, энотеры двухлетней и хамериона колхидского .....	5
<i>И.А. Баландина, В.Л. Багирова, Е.Л. Ковалева</i> Разработка раздела по лекарственному растительному сырью для Государственной фармакопеи России XII издания.....	6
<i>В.Н. Бубенчикова, Т.В. Сень, Н.Ф. Гончаров</i> Изучение флавоноидов травы иссопа лекарственного методом ВЭЖХ.....	7
<i>Н.Н. Вдовенко-Мартынова, С.Н. Степанюк</i> Разработка показателей подлинности и доброкачественности травы лабазника вязолистного .....	8
<i>Д.Д. Винюков</i> Микроэлементный состав травы полыни однолетней ( <i>Artemisia annua</i> L.).....	9
<i>Д.Д. Винюков</i> Определение количественного содержания артемизинина в траве полыни однолетней методом тонкослойной хроматографии.....	11
<i>Л.А. Водорезова, И.В. Жемчугова</i> Морфолого-анатомическое и ресурсоведческое исследование полыни сантониковой.....	12
<i>М.А. Галкин, Е.Н. Вербовская, О.Г. Хромова</i> Об изменчивости микроморфологических признаков листа в пределах родов клевер ( <i>Trifolium</i> L.), эспарцет ( <i>Onobrychis</i> Mill.), астрагал ( <i>Astragalus</i> L.) семейства Fabaceae L.....	15
<i>М.П. Глушко, Д.А. Коновалов</i> Особенности онтогенеза <i>Achillea latiloba</i> Ledeb. (тысячелистника широколопастного), выращиваемого в Пятигорске .....	17
<i>Ж.В. Дайронас, В.А. Челомбитько</i> Морфолого-анатомическое изучение корня синяка русского ( <i>Echium russicum</i> ) .....	18
<i>С.Ф. Джумырко, Л.М. Елисеева</i> Микроморфологическое исследование стебля видов некоторых родов семейства колокольчиковые (Campanulaceae Juss.) .....	20
<i>А.Д. Дукенбаева, С.М. Адекенов</i> Биологические особенности аянии кустарничковой ( <i>Ajania fruticulosa</i> (Ledeb.) Poljak) в культуре ....	21
<i>А.Д. Дукенбаева, Г.И. Калинин, М.Ю. Ишмуратова, С.М. Адекенов</i> Анатомическое исследование надземных органов культивируемой аянии кустарничковой ( <i>Ajania</i> <i>fruticulosa</i> (Ledeb.) Poljak).....	22
<i>Л.М. Елисеева, М.А. Галкин</i> Микроструктура черешка и эпидермы листовой пластинки некоторых представителей семейства астровые ( <i>Asteraceae</i> ) .....	24

<i>Б.Н. Житарь, О.Н. Денисенко</i> Эколого-географическое изучение крестовника лапсановидного ( <i>Senecio lapsanoides</i> DC.) флоры Кавказа.....	26
<i>Н.Ш. Кайшева, Н.В. Габриелян</i> Растительные лекарственные средства, способствующие выведению из организма ионов токсичных металлов.....	27
<i>Ю.Б. Коновалов</i> Морфолого-анатомическое изучение полыни австрийской.....	28
<i>А.А. Круглая</i> Накопление фенольных соединений в зопнике клубненосном, произрастающем на Северном Кавказе.....	30
<i>Т.П. Куликова, М.А. Галкин</i> Микроморфологическое исследование черешка и эпидермы листа некоторых видов рода герань ( <i>Geranium</i> L.).....	31
<i>С.П. Лукашук, А.Н. Богданов, И. Чаплыгина</i> Трава горца сахалинского – дополнительный источник рутина.....	33
<i>Е.В. Малюк, О.Н. Денисенко</i> Изучение элементного состава в надземной части сабельника болотного ( <i>Comarum palustre</i> L.).....	34
<i>А.М. Мартынов</i> Фитохимическое исследование фиалки сахалинской ( <i>Viola sacchalinesis</i> Boiss.).....	35
<i>Т.Д. Мезенова, И.В. Пищукова</i> Изучение аминокислотного и фенольного состава травы василька шипиконосного.....	36
<i>З.М. Нерсеян</i> Фенолкарбоновые кислоты травы кориандра посевного.....	37
<i>З.М. Нерсеян</i> Флавоноидные соединения травы кориандра посевного.....	39
<i>Н.Н. Нетребенко</i> Особенности вегетации видов пряно-ароматических растений в условиях Центрального Черноземья.....	40
<i>А.С. Никитина, О.И. Попова</i> Определение основных морфолого-анатомических диагностических признаков травы змеголовника молдавского ( <i>Dracoscephalum moldavica</i> L.), культивируемого в условиях Ставропольского края.....	42
<i>Т.В. Орловская, М.С. Бабаян</i> Макро- и микроэлементный состав корней копеечника альпийского.....	44
<i>В.М. Петриченко, Т.В. Сухина</i> Количественные параметры анатомической структуры четырёх видов рода очанка ( <i>Euphrasia</i> ).....	45
<i>И.Б. Петросян, О.Н. Денисенко</i> Аминокислотный состав травы солянки древовидной ( <i>Salsola dendroides</i> Pall.).....	48
<i>С.Н. Пушкарский, Ф.К. Серебряная</i> Микроморфологическое изучение эпидермы и черешка листа некоторых видов рода диоскорея ( <i>Dioscorea</i> L. семейство Dioscoreaceae R.Br.).....	49
<i>Ф.К. Серебряная</i> Изучение микроструктуры черешка и сегментов листа некоторых представителей рода хохлатка ( <i>Corydalis</i> DC.) флоры Северного Кавказа.....	51

<i>А.И. Спасенков, М.А. Стрелкова, О.М. Спасенкова, Л.И. Слепян, Н.В. Кириллова</i> Фитохимический анализ культуры ткани полисциас – <i>Polyscias filicifolia</i> (Moore ex Fourmter) Bailey (сем. Araliaceae).....	54
<i>А.И. Тулайкин</i> Выделение и подтверждение структуры формононетина, разработка методики определения его наличия в надземной части <i>Ononis argvensis</i> L.....	55
<i>В.Б. Ушаков, В.В. Мелик-Гусейнов, О.Н. Денисенко, Д.И. Писарев</i> Инвентаризация запасов некоторых ценных лекарственных растений верховья реки Баксан Кабардино-Балкарии.....	57
<i>Н.С. Фурса, М.С. Кортаева, В.Д. Белоногова</i> Исследование содержания отдельных классов фенольных соединений побегов багульника в зависимости от места произрастания и времени заготовки.....	58
<i>Е.Н. Хромцова, М.А. Галкин</i> К анатомическому исследованию некоторых видов Magnoliopsid.....	60
<i>П.Ю. Шкроботько, А.А. Парфенов, А.Л. Исаханов, Н.С. Фурса</i> Изучение элементного состава подземных и надземных органов валерианы сердечниковой и валерианы шерстистолистной.....	62
<b>Технология лекарственных препаратов и БАД: поиски и решения.....</b>	<b>65</b>
<i>Г.В. Алфимова, Т.Ф. Маринина, И.И. Клишина, Т.И. Максименко, С.Г. Тираспольская</i> Разработка технологии и стандартизация стоматологической лекарственной плёнки с этакридина лактатом и соком каланхоэ.....	66
<i>М.А. Артемова, Е.В. Иванов, А.А. Маслов</i> Экстрагирование зверобоя травы двухфазной системой экстрагентов в аппаратах с интенсивным гидродинамическим режимом.....	67
<i>Е.Ю. Благоразумная</i> Разработка технологии мазей с бактерицидом для использования в ветеринарии.....	72
<i>О.В. Бобылев, Н.Н. Гужва, В.И. Погорелов</i> Разработка технологии и исследования мазей на основе сухого экстракта хамериона колхидского...	73
<i>М.А. Буракова, О.Н. Ефимова, Н.В. Сыровежко, Е.Г. Шеховцова, В.Ц. Болотова, Е.М. Пучкова, Е.Л. Авенирова</i> Разработка биологически активной добавки к пище для нормализации углеводного обмена.....	75
<i>В.В. Верещагина, Л.В. Погребняк, Е.В. Юшко</i> Выбор оптимального растворителя для экстракции активных веществ коры березы.....	77
<i>В.В. Верниковский, Э.Ф. Степанова</i> Исследование осмотической активности некоторых гидрофильных основ.....	78
<i>В.М. Воробьева, Л.А. Крафт, В.Ю. Кассин, Г.В. Михайлова</i> Реализация принципов аппликационно-сорбционной терапии при разработке лекарственных форм на основе модифицированного производного целлюлозы.....	80
<i>Н.Б. Демина, М.Н. Чиркова</i> Принципы выбора композиции ПАВ в растворах для очистки контактных линз.....	81
<i>Ю.Т. Демченко, А.В. Белякова, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова</i> Двухфазная экстракция БАВ из лекарственного растительного сырья с использованием масел, твёрдых жиров и синтетических эмульгентов.....	83

<i>А.Г. Дитковская, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, И.А. Зимина</i>	
Подбор вспомогательных веществ для получения таблетированной лекарственной формы триметазида методом прямого прессования.....	88
<i>А.А. Забозлаев, Э.Т. Оганесян, В.И. Погорелов</i>	
Разработка методики получения кальция сукцината.....	89
<i>Т.П. Зюбр, Г.И. Аксенова, И.А. Артемьева, В.Д. Молоков</i>	
Разработка состава стоматологических плёнок с чаги экстрактом сухим для комплексного лечения красного плоского лишая экссудативно-гиперимической формы .....	91
<i>Т.П. Зюбр, И.А. Мурашкина, Н.А. Ковалева</i>	
Разработка состава и технологии получения дерматологической мази с рододендрона золотистого экстрактом сухим .....	92
<i>А.Л. Казаков, Л.М. Макарова, Е.В. Кожарская, Л.С. Яковенко</i>	
Разработка состава, технологии пектиносодержащих пищевых фитокомплексов функционального назначения.....	93
<i>Н.Ш. Кайшева, Л.А. Бережная</i>	
Применение интенсивного экстрагирования в технологии гемицеллюлоз .....	94
<i>В.А. Кеменова, Е.В. Великая, Н.Б. Демина</i>	
Разработка состава и технологии матричных таблеток изосорбида динитрата на основе интерполимерного комплекса .....	95
<i>М.И. Кимадзе, С.В. Поклад, И.Н. Андреева</i>	
Экспериментальное обоснование состава новых средств лечебной косметики регенерирующего действия.....	98
<i>В.Ф. Ковтун</i>	
Статистическая обработка результатов получения легкоплавкой фракции куриного жира в оптимальных условиях .....	99
<i>Д.В. Компанцев, А.П. Кузнецов, Т.Ф. Маринина</i>	
Обоснование состава основы для приготовления суппозиторий диклофенака с глюкозамина гидрохлоридом .....	102
<i>Н.А. Кондратьева, О.А. Блинова, С.Д. Марченко</i>	
Разработка технологии сухого экстракта из сбора противовоспалительного, ранозаживляющего и антимикробного действия .....	103
<i>Т.В. Косарева, Т.П. Калмыкова, К.В. Алексеев, С.Н. Суслина</i>	
Разработка технологии нанесения плёночной оболочки на ядра таблеток кислоты ацетилсалициловой .....	105
<i>Л.Г. Кривошапкина, В.И. Погорелов, В.А. Северцев</i>	
Исследования по разработке технологии таблеток толокнянки экстракта.....	106
<i>А.В. Кузнецов</i>	
Этапы исследований по выбору связывающих вспомогательных веществ в производстве таблеток	108
<i>Л.С. Кузнецова, Ю.И. Кривко, А.В. Погребняк</i>	
Описание механизма адсорбции действующих веществ прополиса на поверхности кристаллов цинка оксида и талька .....	110
<i>Л.А. Кумышева</i>	
Разработка и стандартизация лекарственных препаратов для лечения желудочно-кишечных заболеваний.....	112

<i>Л.П. Лежнева, Л.С. Кузнецова, Л.П. Овчаренко</i> Разработка лекарственных форм на основе фитокомплексов крапивы двудомной и сливы колючей с ранозаживляющим действием.....	113
<i>Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, А.С. Саушкина, Л.И. Иванова, Э.А. Копылов, Н.И. Кулибаба, Т.Н. Ващенко</i> Исследования по созданию стоматологических лекарственных плёнок с левомецетином и метилурацилом .....	114
<i>Л.А. Мичник, О.В. Мичник</i> Использование полисахаридов семян льна и тритерпеновых сапонинов мыльнянки в качестве вспомогательных веществ в технологии лекарственных плёнок .....	116
<i>М.В. Молчанов</i> Технологические исследования по разработке экстракта черники жидкого как промежуточного продукта при производстве сиропов .....	118
<i>В.Ю. Мясников, Е.В. Иванов, Е.И. Саканян</i> Закономерности экстрагирования лекарственного растительного сырья в условиях низкочастотных пульсаций давления .....	119
<i>Н.В. Никитина, Т.Ю. Манджиголадзе, Т.Ю. Арчинова, Ю.Н. Кундрюкова</i> Поиск новых лекарственных форм на основе фитокомплексов .....	122
<i>О.С. Охременко, В.И. Погорелов, В.В. Верецагина, А.Ю. Айрапетова</i> Экстракция плодов софоры японской в присутствии ПАВ .....	123
<i>Ю.М. Протасов, М.В. Ильинская, Н.Н. Богдашев</i> Исследование режимов получения солей гуминовых кислот – стимуляторов роста растений.....	126
<i>Н.А. Романцова, Т.А. Шаталова</i> Разработка технологии сиропа отхаркивающего действия на основе фитокомплексов эвкалипта, душицы, чабреца .....	127
<i>Т.Е. Рюмина, Л.П. Донцова, Н.И. Эвич</i> Изучение структурно-механических свойств мази офлоксацина.....	129
<i>А.Ю. Саенко, Э.Ф. Степанова, И.С. Олымская</i> Разработка состава противотуберкулёзного сиропа с этионамидом.....	131
<i>В.Ф. Семенченко</i> Вениамин Данилович Пономарев (26.06.1930-27.11.1981) (к 75-летию со дня рождения) .....	132
<i>Н.С. Сергеев, Р.А. Бубенчиков, А.М. Сампиев</i> Возможность производства спиртового экстракта и гидрофильного фитокомплекса травы фиалки полевой по совмещённой технологической схеме.....	133
<i>С.А. Сизяков, И.А. Зимина, К.В. Алексеев, С.Е. Милкина, Б.М. Пятин, О.Б. Степаненко, Л.Н. Грушевская</i> Разработка состава и контроль качества таблетированной лекарственной формы нового селективного анксиолитика.....	135
<i>Л.Е. Старокожко, А.М. Шевченко, О.А. Петишев</i> Технологические особенности получения и медицинские аспекты применения суппозиторий с густым экстрактом корня солодки у больных хроническим простатитом .....	136
<i>Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко, И.А. Атласова</i> Обоснование выбора вспомогательных веществ для получения лингвальных таблеток, содержащих «морской кальций» и витамин Д <sub>3</sub> .....	137

<i>А.С. Сульдин, И.А. Зимина, К.В. Алексеев, Б.М. Пятин, Н.И. Авдюнина, О.Б. Степаненко, Л.Н. Грушевская</i>	
Изучение возможности создания твёрдой лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия.....	138
<i>Е.П. Федорова, О.Н. Денисенко, Ю.О. Денисенко, А.С. Саушкина, Л.В. Челова</i>	
Получение и исследование эхинацеи пурпурной экстракта жидкого по ресурсосберегающей технологии .....	139
<i>Л.М. Федосеева, Н.Н. Кнауб, М.А. Квятковская</i>	
Изучение технологических свойств лопуха большого листьев .....	141
<i>Е.В. Флисюк, Е.И. Саканян, С.П. Налимов</i>	
Влияние равномерности распределения массы плёночных покрытий на распадаемость и высвобождение действующих веществ из таблеток .....	142
<i>В.П. Фогт, Т.А. Степанова</i>	
Оптимизация способа получения противодиабетического экстракта жидкого .....	144
<i>А.А. Чахирова, В.В. Верецагина</i>	
Биофармацевтические исследования лекарственных форм с маслом рябины обыкновенной .....	145
<i>А.М. Шевченко, Е.И. Распопов</i>	
Разработка и исследование шипучих минеральных и фитоминеральных комплексов .....	148
<i>Л.С. Яковенко</i>	
Разработка и производство биологически активных добавок к пище с использованием сублимационной сушки .....	149
<b>Исследование и стандартизация биологически активных соединений .....</b>	<b>151</b>
<i>В.В. Амосов, В.Н. Зеленков, А.А. Латын, М.В. Марков</i>	
Антиоксидантная ёмкость водных экстрактов некоторых видов рода лабазник ( <i>Filipendula</i> ) .....	152
<i>И.Е. Анисимова, Е.М. Саломатин, А.Е. Коваленко, Д.А. Кардонский, А.А. Еганов, Д.А. Гришин</i>	
Изучение условий экстракции ибупрофена из водных растворов и биожидкостей .....	153
<i>В.Ф. Апраксин, Б.А. Чакчир</i>	
Исследование корреляционной зависимости отклика фотоионизационного детектора и параметров токсикометрии .....	156
<i>В.Г. Беликов, Л.Б. Губанова, Ю.В. Якимова</i>	
Определение суммы токоферолов в масляном экстракте из проростков пшеницы .....	158
<i>Е.А. Беловолова, М.С. Родовниченко</i>	
Анализ цинеола и эвгенола в СО <sub>2</sub> -экстрактах и эфирных маслах эвкалипта и гвоздики и геля «Дентолипт», содержащего названные экстракты и эфирные масла методом ГЖХ.....	159
<i>А.Л. Белоусова, Н.С. Зяблицева, О.И. Попова, В.А. Компанцев</i>	
Сравнительный анализ аминокислотного и минерального состава травы и клубней топинамбура ...	161
<i>Е.А. Белякова, Т.И. Гугучкина, Ю.Ф. Якуба, М.В. Захарова</i>	
Определение биологически активных веществ методом капиллярного электрофореза в лекарственных препаратах и продуктах питания.....	163
<i>А.В. Бережной</i>	
Статистическая оптимизация процесса жидкостной экстракции триазопирима .....	164
<i>Л.И. Бутенко, С.А. Кулешова, А.П. Шемберова</i>	
Химическое обоснование некоторых фармакологических свойств серпухи пятилисточковой ( <i>Serratula quinquefolia</i> ).....	166

<i>Л.И. Бутенко, А.В. Подсадняя</i> Аскорбиновая кислота, выделенная из серпухи венценосной ( <i>Serratula coronata</i> ) .....	167
<i>А.Е. Вергейчик</i> Анализ сурфактантных смесей содержащих кодеин .....	168
<i>Т.Х. Вергейчик, В.А. Карпенко, И.А. Касьянова, И.В. Пиукова, М.Г. Цыбулина</i> Использование физико-химических методов при анализе отвара чемерицы Лобеля корневищ с корнями .....	169
<i>Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова</i> Разработка методики выделения, обнаружения и определения в крови и моче метаксона для целей химико-токсикологического анализа .....	171
<i>А.Б. Вожева, А.В. Киреева, Т.С. Самоукова, С.М. Бахтина, В.Н. Куклин</i> Химико-токсикологическое исследование кеторолака.....	173
<i>С.В. Волокитин, С.В. Клочков, А.М. Шевченко, В.В. Шатило, А.М. Темирбулатова, В.А. Жук</i> Сравнительная оценка методов количественного определения биологически активных веществ в экстракте родиолы розовой .....	174
<i>М.В. Гаврилин</i> Использование капиллярного электрофореза для анализа клевера красного жидкого экстракта.....	175
<i>М.В. Гаврилин, Х.Г. Карагулов, Л.С. Ушакова</i> Использование спектрофотометрии для идентификации и количественного определения действующих веществ в препарате «Гамбуил, раствор для наружного применения масляный»...	177
<i>М.В. Гаврилин, Г.В. Сеньчукова, С.П. Сенченко</i> Выбор оптимальной методики количественного определения белков и пептидов в гидролизатах молочнокислых бактерий .....	179
<i>М.В. Гаврилин, Г.В. Сеньчукова, С.П. Сенченко</i> Использование капиллярного электрофореза для количественного определения глюкозаминилмурамилдипептида в микробных лизатах .....	180
<i>А.И. Гремяков, А.В. Шпак, О.А. Шпигун</i> Определение дексаметазона в таблетках методом капиллярного электрофореза.....	183
<i>А.М. Григорьев, О.Б. Рудаков, В.М. Староверов</i> Нормально-фазная ВЭЖХ гликозидов: ланатозиды и рутин .....	185
<i>О.В. Гунар</i> Контроль качества некоторых антигистаминных лекарственных средств по показателю «Микробиологическая чистота» .....	188
<i>А.А. Гурусова, Л.П. Мыкоц, Н.Н. Богдашев</i> Выделение и исследование пектина и флавонолов из стеблей льна .....	190
<i>Х.Н. Гюльбякова</i> Определение содержания посторонних примесей в бишофите энтеральном .....	191
<i>В.И. Дейнека, Л.А. Дейнека</i> Оценка достоверности компьютерных методов расчёта $\log P$ – десятичных логарифмов коэффициентов распределения вещества в системе октанол-1 – вода.....	192
<i>А.Э. Дерхо, Д.В. Компанцев</i> Спектрофотометрическое определение глюкозамина гидрохлорида и инулина в сухом экстракте корней лопуха при их совместном присутствии .....	195
<i>А.Б. Дмитриев, Т.Д. Мезенова</i> Количественная тонкослойная хроматография аминокислот с применением видеоденситометра....	197

<i>В.А. Дубовик, Т.И. Ярыгина, Г.Г. Перевозчикова</i> Химические свойства и реакции подлинности новых производных гамма-аминомасляной кислоты	198
<i>Ю.А. Елисеева, Т.В. Плетенева, А.В. Сыроешкин</i> Совершенствование методов стандартизации и контроля качества жидких лекарственных фитопрепаратов	199
<i>О.Л. Жукова</i> Разработка методик качественной и количественной оценки полифенольных соединений в сабельника болотного экстракте сухом	201
<i>В.П. Зайцев, И.П. Крат, Л.И. Иванова, Л.П. Мыкоц</i> Влияние поверхностно-активных веществ (ПАВ) на растворимость и количественное определение кислоты налидиксовой	203
<i>В.П. Зайцев, Л.П. Мыкоц, Т.А. Савельева, С.Н. Бондарь, Т.Н. Сысоева</i> Возможности совершенствования способа анализа гидрофобных лекарственных веществ	205
<i>Е.А. Илларионова, Е.М. Артасюк, И.П. Сыроватский</i> Разработка методики количественного определения нимесулида	206
<i>И.А. Казарцев, Л.М. Федосеева</i> Исследование некоторых аспектов химико-токсикологического анализа мидокалма	209
<i>Р.А. Калёкин, Д.С. Лазарян</i> Разработка методики изолирования тиоприда из желчи и идентификация методом тонкослойной хроматографии	211
<i>Х.Г. Карагулов, М.В. Гаврилин, Л.С. Ушакова</i> Идентификация жирных кислот Тамбуканской грязи в суппозиториях	212
<i>В.А. Карпенко, А.С. Саушкина, М.В. Гаврилин</i> Разработка норм качества масла касторового	214
<i>Ю.С. Кахерская, Г.М. Федосеева</i> Применение метода ВЭЖХ и спектрофотометрии в исследовании биологически активных веществ ортилии однобокой	216
<i>Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Л.Е. Сипливая</i> Применение метода ТСХ для определения дипиридамола в биологических жидкостях	218
<i>А.В. Киреева, А.Б. Вожева, С.М. Бахтина, В.Н. Куклин</i> Определение доксиламина при химико-токсикологических исследованиях	219
<i>Н.В. Комарова, А.П. Соломонова, Я.С. Каменцев, В.Г. Адамсон</i> Использование капиллярного электрофореза для анализа водорастворимых витаминов в витаминных концентратах, смесях и БАД	221
<i>В.А. Компанцев, Л.П. Гокжаева, Л.И. Щербакова, А.А. Алябьев, Т.М. Васина</i> Изучение взаимодействия глюкозамина гидрохлорида с ионами цинка в присутствии эриохрома черного Т спектрофотометрическим методом	225
<i>Д.В. Компанцев, Т.Ф. Маринина, Х.Н. Гюльбякова</i> Изучение степени и скорости высвобождения глюкозамина гидрохлорида и натрия диклофенака из мази на различных основах	226
<i>Е.В. Компанцева, Т.Т. Лихота, О.М. Маркова, О.И. Попова</i> Стандартизация сбора адаптогенного действия	227
<i>Я.Ф. Копытько, Т.А. Сокольская, Т.В. Сокур, Б.Г. Валентинов</i> Разработка методики контроля качества суппозиторий «Безорнил»	229

<i>П.В. Кузнецов, А.С. Сухих, Е.А. Гуров</i> Разделение полифенольного комплекса чаги на полисахаридных гелях перешитого типа.....	233
<i>И.Я. Куль</i> Определение количественного содержания биологически активных веществ в овицидном препарате «Пуrolат-Бингсти» из проростков картофеля.....	234
<i>В.Н. Купянская, А.А. Талдыкина</i> Получение и исследование соединения включения облепихового масла с $\beta$ -циклодекстрином.....	236
<i>А.Г. Курегян</i> Выбор условий ТСХ анализа настойки лимонника китайского .....	237
<i>Д.С. Лазарян, Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова, М.Г. Цыбулина</i> Разработка методик анализа буторфанола, дифенгидрамина и прометазина в крови и моче с помощью тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	238
<i>В.Н. Леонова, А.Э. Дерхо, Д.В. Компанцев, О.Г. Струсовская</i> Валидационная оценка методик количественного определения глюкозамина сульфата в гранулах .	240
<i>А.В. Ложкин, Б.К. Котовский, Е.И. Саканян, А.А. Красильщиков</i> Применение стандартного образца кумарина для анализа донника лекарственного травы, сухого экстракта и препаратов на его основе .....	241
<i>Т.С. Ломова, В.М. Болотов, В.Ф. Селеменев, А.А. Назарова, С.И. Карпов, Н.А. Удалова</i> Концентрирование антоциановых пигментов хроматографическим способом.....	243
<i>Т.И. Максименко, Е.П. Федорова, С.Г. Тираспольская, Г.В. Алфимова, Л.И. Иванова</i> Разработка технологии и методик анализа дротаверина гидрохлорида в суппозиториях для детей..	244
<i>С.А. Манаева, Л.А. Стронова, Т.Н. Боковикова, Н.В. Гадасина</i> Выбор методов и оптимальных условий анализа нового комбинированного препарата «Спалгин форте, таблетки».....	245
<i>О.М. Маркова, Т.Т. Лихота</i> Определение суммы токоферолов в масле амаранта .....	247
<i>Г.А. Мартиросова</i> Использование теста «Растворение» для изучения воспроизведенных лекарственных средств триметазидина дигидрохлорида.....	248
<i>С.В. Меньков</i> Сравнительная оценка методик количественного определения пектиновых веществ в растительном сырье.....	250
<i>Ю.Д. Меркулова, И.В. Шкутина, О.Ф. Стоянова, В.Ф. Селеменев, Е.В. Бутырская</i> Сорбционное концентрирование дипразина на полимерных сорбентах .....	251
<i>Л.И. Митькина, В.Л. Багирова</i> Правила пользования фармакопейными статьями .....	252
<i>А.Г. Михайловский, Е.А. Чазов, М.И. Вахрин, О.В. Цепилов</i> Влияние неорганических веществ на спектральные свойства производных фенантридина .....	254
<i>Е.Б. Нечаева, В.Л. Багирова, А.С. Осипов, Н.Б. Демина</i> Применение хроматографических колонок отечественного производства для анализа органических нитратов в препаратах растительного происхождения .....	255
<i>Е.В. Никонова, Л.Д. Караева, Т.Х. Вергейчик</i> Разработка методики определения 11-нор-9-карбокситетрагидроканнабинола в моче с помощью тонкослойной хроматографии .....	259

<i>Е.В. Новикова, С.И. Ансон, В.М. Смыченко, А.А. Иозеп</i> Химическая модификация альгиновой кислоты низкомолекулярными соединениями.....	261
<i>Л.П. Овчаренко, Г.Г. Израилова, Л.С. Кузнецова, Е.С. Ващенко, С.П. Сенченко</i> Изучение стабильности гранул рифампицина и изониазида .....	264
<i>Л.П. Овчаренко, Е.В. Компанцева, В.А. Ушакова</i> Изучение влияния полимеров на степень фармацевтической доступности изониазида и этамбутола гидрохлорида .....	265
<i>Л.П. Овчаренко, В.А. Ушакова</i> Разработка методик количественного определения изониазида и этамбутола гидрохлорида при совместном присутствии .....	267
<i>О.С. Охременко, А.Ю. Айрапетова, В.И. Погорелов, В.В. Верецагина</i> Количественное определение флавоноидов в плодах софоры японской.....	269
<i>Е.И. Пасько, Е.И. Саканян, К.Э. Кабишев, Л.Ф. Стрелкова, М.А. Царькова</i> Разработка технологии и показателей качества стандартного образца, используемого для оценки качества лекарственного средства «Фитолон».....	270
<i>Э.Д. Пенджиев, Е.П. Яковлева, Е.В. Иванов</i> Белки макромицетов: метод количественного анализа и выбор экстрагента.....	272
<i>С.В. Печинский</i> Использование математической модели эксперимента для выявления закономерностей хроматографического поведения производных пурина .....	274
<i>В.Ю. Подушкин, Д.Н. Шагин, Е.И. Саканян, М.П. Блинова</i> Разработка методов анализа мягкой лекарственной формы, содержащей пентоксифиллин и этмозин .....	276
<i>Н.Н. Полыгалова, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин</i> Синтез полициклических соединений реакцией енаминов изохинолинового ряда с хинонами .....	279
<i>И.А. Поснов, А.В. Погребняк</i> Разработка метода обнаружения новых видов активности у известных лекарственных препаратов. ....	280
<i>Н.А. Пулина, В.В. Залесов, П.А. Мокин, Т.Ф. Одегова, В.В. Юшков, М.В. Томилов, К.В. Яценко</i> Синтез биологически активных металлоорганических соединений на основе производных ароилпировиноградных кислот.....	282
<i>И.П. Ремезова</i> Технология, стандартизация и биофармацевтическое исследование биологически активной добавки, содержащей свекольный сок .....	284
<i>И.П. Рыкунова, Л.Б. Губанова</i> Изучение влияния лимонной и яблочной кислот на растворимость кальция глюконата .....	285
<i>А.Б. Саморядова</i> Получение раствора натрия селенита в масле кукурузных зародышей.....	287
<i>А.С. Саушкина, А.М. Шевченко, Т.Ю. Арчинова</i> Изучение стабильности таблеток дротаверина гидрохлорида шипучих .....	288
<i>Н.Н. Семёнова, Ю.Н. Кудимов, Н.И. Гаврилов, К.Н. Гаврилов</i> Определение концентрации компонентов в плоскости первоначального контакта образцов при контактном плавлении .....	290
<i>А.Б. Скорнякова, Д.С. Лазарян, В.В. Донченко, М.Г. Цыбулина</i> Оценка пригодности методики обнаружения и количественного определения галоперидола и левомепромазина в крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии .....	292

<i>О.И. Соколова, Т.Л. Малкова, Ю.Н. Валеева</i> Тонкослойная хроматография при химико-токсикологическом исследовании лекарственного препарата азалептина .....	294
<i>О.В. Сошникова, В.Я. Яцюк, Г.А. Чалый</i> Углеводный состав растений рода крапива .....	295
<i>С.Н. Степанюк, Н.В. Благоразумная, Л.Н. Дуккардт, И.Я. Куль</i> Анализ лекарственных форм, содержащих диклофенак натрия .....	297
<i>Е.Е. Столяров, Т.Л. Малкова, М.С. Гайсинович, Р.М. Булатов</i> Химико-токсикологический анализ местноанестезирующих препаратов и лекарственных средств, потенцирующих их действие .....	298
<i>Д.А. Стрельцов, Е.В. Компанцева</i> Валидационная оценка методик количественного определения анестезина в мази бишофита с димексидом и анестезином .....	300
<i>М.А. Сумцов, А.В. Титова, Н.П. Садчикова, А.В. Сульдин</i> Гармонизация требований к качеству производных парагидроксибензойной кислоты на примере пропилпарагидроксибензоата .....	302
<i>Н.В. Сухотерина, А.Ю. Жариков, В.Ф. Турецкова</i> Использование ВЭЖХ для идентификации и количественного определения серотонина в иммобилизованном препарате «ЭкоСорб» .....	303
<i>А.А. Талдыкина, Е.Н. Вергейчик</i> Разработка методики анализа пятикомпонентной лекарственной формы противоязвенного действия .....	305
<i>А.В. Титова</i> Проблема регулирования безопасности вспомогательных веществ, используемых для изготовления лекарственных препаратов .....	309
<i>В.В. Тыжигирова, Ю.А. Курсинова</i> Разработка методик анализа некоторых лекарственных веществ группы фенилалкиламинов и их комбинированных препаратов методом ТСХ .....	310
<i>Е.В. Успенская, А.В. Сыроешкин</i> Применение лазерного малоуглового измерителя дисперсности для контроля качества питьевых бутылированных вод .....	312
<i>Л.С. Ушакова, В.А. Карпенко, А.С. Саушкина, М.В. Гаврилин</i> Использование ГЖХ для установления качества масла касторового .....	316
<i>Е.И. Хартюнова, Н.В. Божко</i> Изучение влияния температуры на реакцию отщепления нитрогруппы от фурацилина и фуразолидона .....	318
<i>Г.Н. Шестаков, М.В. Гаврилин, В.А. Компанцев</i> Разработка методики качественной идентификации суммы флавоноидов в БАД «Атероклефит®» ..	319
<i>А.Б. Шиповская, В.И. Мышкина, К.А. Юсупова</i> Изучение физико-химических свойств каллисии душистой водных настоев .....	320
<i>Н.Х. Юнусова, Х.Г. Ганиева, Г.У. Тиллаева</i> Использование хроматографических методов в анализе нестероидных противовоспалительных средств в комбинированных смесях .....	324
<i>В.Н. Юсковец, А.Г. Козьмина, В.Ц. Болотова, С.М. Бахтина, Б.А. Ивин</i> Новые пути синтеза биологически активных полигидроксиетероазинов .....	328

<i>Т.И. Ярыгина, В.А. Дубовик, Г.П. Вдовина, Л.М. Ганичева</i> Использование УФ спектрофотометрии в анализе новых производных гамма-аминомасляной кислоты.....	329
<b>Фармакологическое исследование биологически активных соединений .....332</b>	
<i>А. Дж. Алькаф, И.П. Кодониди, С.А. Кулешова, Т.А. Лысенко, М.Н. Ивашев</i> Изучение некоторых фармакологических показателей производных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4.....	333
<i>К.В. Андрюков, О.Б. Кремлёва, Л.М. Коркодинова, О.В. Сидоренко, Л.Г. Марданова</i> Количественные соотношения констант ионизации и противовоспалительного действия в ряду амидов N-ацил5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот.....	334
<i>В.Г. Беликов, Е.А. Калашиникова, А.В. Крикова, Г.А. Терзян</i> Фотометрическое и фармакологическое изучение полисахаридов, выделенных из чаги.....	337
<i>Н.И. Богаевская, М.В. Мазурина, О.В. Бобылев, Н.В. Постникова, А.А. Сяйлев</i> Сравнительная оценка антибактериального действия извлечений из некоторых видов семейства кипрейные .....	338
<i>Н.И. Богаевская, Ю.А. Огурцов, А.А. Сяйлев</i> Влияние экстрактов из энотеры двулетней ( <i>Oenothera biennis</i> ) и кипрея горного ( <i>Epilobium montanum</i> ) на тонус и перистальтику гладкой мускулатуры тонкого кишечника.....	340
<i>В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова</i> Изучение противовоспалительной активности вероники длиннолистной ( <i>Veronica longifolia</i> L.).....	342
<i>Л.И. Бутенко, А.Л. Казаков, А.П. Шемберова, Е.В. Кожарская, А.В. Подсадная</i> Оценка содержания биологически активных веществ новых ФПП для лечебно-профилактических целей .....	343
<i>М.В. Гаврилин, Е.Ю. Благоразумная, Е.В. Симонян, Л.Н. Дуккардт, Н.В. Благоразумная, Е.И. Хартюнова</i> Изучение антимикробной активности препаратов бактерицида .....	344
<i>Г.С. Гутенева</i> Изучение иммуномодулирующего действия пенных коктейлей у животных после стресса и гипокинезии .....	346
<i>Е.Г. Доркина, Э.Т. Оганесян, Е.О. Сергеева, Е.П. Парфентьева, И.В. Скульте, Е.С. Ващенко, Я.И. Биляч, О.М. Шаренко, О.А. Андреева</i> Изменение некоторых биохимических показателей у крыс при остром алкогольном отравлении и действии биофлавоноидов.....	347
<i>И.В. Духанина, Ю.К. Василенко, Е.О. Сергеева, Д.С. Лазарян</i> Изучение противоатеросклеротического и гипополипидемического действия пыльцы-обножки .....	349
<i>И.Н. Дьякова, Л.Е. Назарова</i> Влияние кислоты феруловой на поведение крыс в тесте «открытое поле» в условиях ишемии мозга, вызванной билатеральной перевязкой общих сонных артерий.....	351
<i>Ю.Н. Елизарова</i> Анализ изменений вегетативной иннервации сердца на фоне введения 3-метилоксипиридина, эмоксипина, мексидола и 3-оксипиридинацетилцистеината при экспериментальном диабете.....	353
<i>Л.И. Карпеня, Л.С. Ушакова</i> Изучение биологической активности препарата «Каметон» .....	354

<i>В.А. Козырев</i> Возможности создания новых фитопрепаратов для повышения резистентности организма при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки .....	355
<i>В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, Г.В. Васильев, О.О. Новиков, Е.Т. Жилыкова, М.Ю. Новикова, В. Опонасенко, О.А. Кузмичева, Е. Кривчикова</i> Перспективы экспериментальной фармакологии, фармацевтической технологии и анализа резвератрола.....	357
<i>Е.Р. Курбатов, Л.М. Коркодинова, Ю.Л. Данилов, М.И. Вахрин</i> Квантово-механические параметры в изучении связи структура – противовоспалительная активность в рядах амидов N-аллилоксамоил-5-бром- и эфиров N-ацил 5-бром (йод)антралиловых кислот .....	359
<i>А.М. Куянцева, Н.В. Соловей, В.В. Кулик, Н.В. Никитина</i> Сравнительное изучение биологической активности синэстрола в зависимости от лекарственных форм.....	361
<i>С.О. Лосенкова, В.Е. Новиков, Е.И. Климкина</i> Изучение гастро- и гепатопротекторных свойств лекарственных веществ с антиоксидантной и антигипоксантной активностью.....	362
<i>Т.А. Лысенко, С.Н. Мартынов</i> Изучение влияния многокомпонентной фитокомпозиции (капель) на центральную нервную систему .....	364
<i>Н.С. Ляхова, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев</i> Влияние фракции, полученной с использованием 40% спирта из шрота боярышника на церебральную гемодинамику у животных с инсультом.....	365
<i>И.В. Мальков, М.Н. Ивашев</i> Возможность применения кислоты аминокaproновой как микроциркуляторного церебропротектора .....	367
<i>С.В. Материшов, Г.В. Масликова</i> Влияние натрия селенита на процессы обучения и памяти у белых крыс, перенесших тотальную ишемию мозга.....	369
<i>Л.Е. Назарова, И.Л. Абисалова, Ю.А. Огурцов</i> Влияние кислоты феруловой на гистологическую картину срезов тонкого кишечника облучённых крыс .....	370
<i>Л.Е. Назарова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Ю.А. Огурцов, С.Н. Степанюк, И.В. Гранкина</i> Изучение влияния айвы обыкновенной экстракта жидкого на перистальтику тонкого кишечника...	372
<i>В.В. Новикова, Е.В. Семеновых, Т.Ф. Одегова, В.И. Панцуркин, Б.Я. Сыропятов</i> Поиск веществ, обладающих противомикробной активностью в ряду гидрохлоридов N-2-арилоксиэтил-N,N-диэтиламинов .....	373
<i>М.Г. Ожигова, С.А. Минина</i> Возможность тромбообразования при фитотерапии растениями, содержащими филлохинон (витамин K <sub>1</sub> ).....	375
<i>Т.Е. Онбыш, В.Е. Погорельый, Л.М. Макарова, Н.Е. Косянок</i> Исследование эффективности терапевтического введения экстракта гинкго билоба с пикамилоном на показатели перекисного окисления липидов в условиях ишемических повреждений мозга .....	376
<i>Т.С. Потехина, Е.И. Саканян, Н.А. Криштанова, М.В. Заварзина</i> Антимикробная активность полисахаридных фракций слоевищ цетрарии исландской.....	378

<i>А.А. Прокопов</i>	
Биофармацевтические и доклинические фармакокинетические исследования как основа для I стадии клинических испытаний лекарственных средств.....	379
<i>Е.О. Сергеева, Е.Г. Доркина, Л.А. Саджая, Л.М. Павлова</i>	
Мембраностабилизирующее действие биофлавоноидов при остром алкогольном отравлении у крыс .....	382
<i>А.В. Сергиенко, Л.Е. Зацепина</i>	
Обзор побочных эффектов гастропротекторных препаратов .....	383
<i>Е.Н. Степанова, В.Н. Куклин, А.В. Киреева</i>	
Изучение лекарственных препаратов, используемых при абстинентном синдроме и их фармакологическое исследование .....	385
<i>Е.Н. Степанова, Г.И. Нежинская, В.Н. Куклин, А.Л. Владыкин</i>	
Токсикологическое и фармакологическое исследование метацина .....	386
<i>Таниб Муфид Камел</i>	
Фармакотерапия поливалентной сосудистой патологии беникаром.....	388
<i>А.Ю. Терехов, Е.Г. Доркина, Э.Т. Оганесян, Е.П. Парфентьева, Ж.В. Подгорная, Я.И. Биляч, Е.С. Ващенко</i>	
Защитная активность комплекса флавоноидов из цветков бархатцев распростёртых ( <i>Tagetes patula</i> L.) при остром этаноловом поражении печени .....	389
<i>О.М. Тихомирова, И.С. Прокапчук, И.И. Чемесова</i>	
Антимикробная активность извлечений из надземной части полыни Сиверса ( <i>Artemisia sieversiana</i> Willd.) .....	391
<i>Б.А. Узденова, С.А. Кулешова, Н.В. Постникова, А.Н. Богданов, А.А. Акопов</i>	
Изучение антибактериального и ранозаживляющего действия чернушки посевной.....	392
<i>Н.С. Фурса, Н.Г. Марсов, А.Л. Исаханов, И.М. Белай</i>	
Сравнительное исследование адаптогенной активности брусники, клюквы, черники и элеутерококка экстрактов.....	394
<i>Б.А. Чакчир, В.Ф. Апраксин</i>	
Оценка радиационной стабильности дипироксима 15% раствора для инъекций .....	396
<i>О.Б. Чакчир, Е.И. Саканян</i>	
Влияние гамма-излучения на актопротекторную активность рябины плодов и настоев из них.....	398
<i>Л.В. Челова, А.В. Харченко, В.П. Боряк, О.Н. Денисенко</i>	
Итоги изучения иммуотропного действия фитокомплекса из эхинацеи пурпурной.....	399
<i>А.Н-М. Чотчаева</i>	
Влияние ангиотензина II на сосуды головного мозга (обзор).....	400
<i>А.Н-М. Чотчаева</i>	
Роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции кровообращения (обзор).....	401
<i>А.Н-М. Чотчаева, М.Д. Гаевый, Л.М. Гаевая</i>	
Ауторегуляция мозгового кровотока в условиях ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (обзор) .....	403
<i>Р.Е. Чуклин</i>	
Опыт применения препарата «Глиатилин» при ишемическом инсульте .....	404

<i>Р.В. Шутов, А.Н. Калужских, А.В. Крылов, М.В. Сопова, А.Г. Козьмина, В.Ц. Болотова, С.М. Бахтина, Б.А. Ивин</i>	
Взаимодействие полигидроксиазинов с карбонильными соединениями и их аналогами – прекрасный путь синтеза новых биологически активных веществ.....	405
<i>В.А. Юрова, Т.Н. Пензина</i>	
Сравнительное изучение антимикробной активности извлечений из листьев трёх видов семейства грушанковых (Rugolaceae).....	407
<i>Л.С. Яковенко, А.А. Глушко, Е.В. Кожарская</i>	
Составление сбора для профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа с использованием статистического анализа.....	410
<b>Организационные, экономические и товароведческие исследования в области обеспечения населения товарами аптечного ассортимента.....</b>	<b>412</b>
<i>М.В. Абрамова</i>	
Предпочтения конечных потребителей при выборе антигистаминных лекарственных средств .....	413
<i>Н.И. Акинъшина</i>	
Исследование особенностей льготного лекарственного обеспечения больных в Воронежской области .....	415
<i>И.Н. Андреева, Е.Э. Чизмилян</i>	
Изучение потребительских предпочтений способов коррекции массы тела .....	416
<i>Е.Н. Антонова</i>	
Новые подходы спроса фармацевтического рынка в кадрах высокой квалификации .....	418
<i>Е.Н. Антонова, Т.А. Нестерова</i>	
Маркетинговые исследования рынка лекарственных препаратов, используемых для лечения туберкулёза .....	419
<i>Т.Г. Афанасьева</i>	
Маркетинговое исследование потребительского поведения на рынке биологически активных добавок к пище растительного происхождения .....	420
<i>Т.А. Ахметова, С.Н. Егорова</i>	
Современное состояние отечественного рынка глазных мазей.....	422
<i>Н.М. Бат</i>	
Специфика формирования на региональном уровне структуры лекарственного обеспечения инфекционных больных .....	424
<i>А.В. Батуров, Л.В. Мошкова</i>	
Исследование структуры законодательных актов в области лекарственного обеспечения населения (на примере региональных законов о лекарственном обеспечении).....	426
<i>А.В. Батуров, Л.В. Мошкова</i>	
Оценка распределения полномочий в сфере лекарственного обеспечения между уровнями исполнительной власти на основе методов классификации .....	427
<i>Е.С. Бережная, И.Н. Андреева</i>	
Ассортиментная структура лекарственных средств на фармацевтическом рынке г. Ростова-на-Дону.....	428
<i>Б.П. Бучнев, Е.С. Бережная, Е.Н. Антонова</i>	
Фармацевтическая помощь и фармацевтические услуги розничного звена аптечной службы и их качество .....	429

<i>Б.П. Бучнев, Е.Н. Писаренко, С.А. Парфейников, М.Ф. Микаэлян</i>	
Планирование размещения аптек, отпускающих наркотические и психотропные вещества и расчёт дополнительных затрат на обработку рецептов и отпуск данных лекарственных средств .....	432
<i>К.А. Викулова, О.И. Кныш</i>	
Основные подходы к организации аудита фармацевтических организаций.....	435
<i>Т.В. Вострикова</i>	
Маркетинговый анализ ассортимента средств для лечения и профилактики йододефицитных заболеваний.....	437
<i>Н.И. Гаврилина, А.Э. Авакян, Г.Н. Замчалкин</i>	
Изучение социального портрета потребителя лекарственных средств, имеющего право на льготы .	438
<i>О.В. Галихина, Р.С. Сафиуллин</i>	
Изучение потребительских предпочтений больных аллергическими заболеваниями в г. Казани.....	440
<i>О.В. Галихина, Р.С. Сафиуллин</i>	
Характеристика номенклатуры лекарственных препаратов для амбулаторного лечения аллергических заболеваний в Республике Татарстан .....	441
<i>Л.М. Ганичева</i>	
Маркетинговые исследования динамики рынка ноотропных препаратов в Волгоградской области.	443
<i>В.В. Гацан, Е.В. Болдырева</i>	
Анализ ассортимента косметических средств, предложенных предприятиями оптовой торговли Воронежской области .....	445
<i>В.В. Гацан, О.Н. Садовская</i>	
Лекарственное обеспечение санаторно-курортных больных с нейротравмами.....	446
<i>Л.Н. Геллер, А.А. Будревич</i>	
Организация и регулирование лекарственного обеспечения льготных категорий граждан Иркутской области .....	448
<i>Л.Н. Геллер, А.В. Гайкалов, Г.Г. Раднаев, В.А. Гайкалов</i>	
Фармакоэкономические аспекты использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (на примере г. Ангарска).....	451
<i>Л.Н. Геллер, Т.В. Гребнева</i>	
Регулирование сферы обращения лекарственных средств на региональном фармацевтическом рынке .....	452
<i>Л.Н. Геллер, А.Л. Чалов</i>	
Оценка интеллектуализации фармацевтического рынка.....	454
<i>Л.Н. Горшунова</i>	
Анализ аптечного ассортимента на фармацевтическом рынке Волгоградского региона .....	456
<i>Т.Г. Дергоусова</i>	
Разработка оптимального перечня лекарственных средств для лечения острых отравлений алкоголем и его суррогатами .....	457
<i>Т.Г. Дергоусова</i>	
Разработка фармакоэкономических стандартов для лечения больных с острым отравлением алкоголем и его суррогатами .....	459
<i>В.К. Долгих</i>	
Исследование экономической эффективности производственной деятельности аптек.....	460

<i>Н.И. Елисеева, С.Ю. Мешалкина</i> Стандартизация фармацевтической деятельности совместного предприятия .....	461
<i>А.М. Еманова, Е.А. Клименко</i> Анализ заболеваемости и обоснование рациональной номенклатуры лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний органов дыхания.....	463
<i>А.М. Еманова, Е.М. Маслова</i> Отдельные аспекты маркетинговых исследований фармацевтической помощи психиатрическим больным.....	464
<i>Б.М. Жоров, С.А. Парфейников</i> Организация профессионального обучения персонала фармацевтического производства основам «Правил производства по системе GMP» .....	465
<i>Л.А. Золотухина</i> Определение границ и зон хозяйственного риска фармацевтических организаций.....	468
<i>И.В. Иванова</i> Основные тенденции подготовки научных кадров в области фармацевтической химии и фармакогнозии.....	470
<i>И.В. Иванова, Е.Н. Вергейчик</i> Меры по повышению привлекательности и престижности научного труда .....	473
<i>Н.Ш. Кайшева, Н.В. Габриелян, Абделькрим Манар</i> Тенденции регионального рынка и спрос на растительные лекарственные препараты, предназначенные для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы .....	477
<i>Н.Ш. Кайшева, С.Т. Фахириди</i> Проблемы борьбы с распространением фальсифицированных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Кавказских Минеральных Вод .....	479
<i>Н.Н. Карева, Н.В. Язневич</i> Лекарственное обеспечение населения в системе медицинского страхования.....	480
<i>М.Ю. Кобыльченко</i> Анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых при лечении кольпитов.....	482
<i>Е.Л. Ковалева, В.Л. Багирова, И.А. Баландина, М.Н. Лякина</i> Особенности представления фармацевтической части регистрационного досье на гомеопатические лекарственные средства и лекарственные средства растительного и животного происхождения .	484
<i>Г.Н. Ковальская, Т.Л. Мороз</i> Комбинированная инъекционная фармакотерапия: проблема совместимости компонентов в одном шприце и в инфузиях .....	485
<i>С.Ю. Кондратов</i> Анализ отдельных фармакоэкономических параметров гипополипидемических лекарственных средств.....	486
<i>С.Ю. Кондратов</i> Распространённость сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных нарушением липидного обмена в Ставропольском крае .....	488
<i>Г.А. Кравченко, В.Л. Базарный</i> Организация лекарственного обеспечения населения муниципальным унитарным предприятием в условиях Крайнего Севера .....	489
<i>Л.С. Кузьменко, И.В. Богдашев</i> Особенности работы аптечных учреждений в чрезвычайных ситуациях.....	490

<i>А.Ю. Куликов, В.А. Поливанов, Ф.М. Вальдес Перес</i> Фармакоэкономические исследования аффективных расстройств .....	491
<i>С.М. Куропятник, М.М. Хачатрян, Н.Ш. Кайшева, С.Т. Фахириди</i> Роль КГУ «Центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств Краснодарского края» в борьбе с недоброкачественной продукцией .....	493
<i>Ф.Р. Леонтьева</i> Совершенствование системы противодействия обороту фальсифицированных и забракованных лекарственных средств в государственной аптечной сети .....	494
<i>В.В. Малкова, Т.М. Коньшина</i> Изучение аптечного ассортимента препаратов желчегонного действия .....	496
<i>О.Г. Марченко</i> Определение уровня знаний ассортимента контрацептивных средств фармацевтическими специалистами Волгоградской области .....	497
<i>Н.В. Марченко, Т.Н. Пучинина</i> Биологически активные добавки к пище: анализ спроса, ассортимента и информированности аптечных работников в Санкт-Петербурге .....	500
<i>В.А. Морозов, В.Л. Базарный</i> Исследования ассортимента противодиабетических средств, на примере Республики Северная Осетия-Алания .....	501
<i>Х.Н. Насрулаева, С.А. Михайлова</i> Анализ регионального рынка лекарственных препаратов для лечения кожных заболеваний .....	502
<i>И.Е. Нильва</i> Проблемы инвестиций в сфере фармацевтического производства .....	504
<i>В.В. Новосартова, И.Н. Андреева</i> Анализ рынка косметических и лекарственных средств, применяемых для лечения угревой сыпи в России .....	505
<i>Н.М. Орехов</i> Основные требования к классификации расходов производственной аптеки в целях бюджетирования .....	507
<i>Т.А. Орехова, Т.Л. Малкова, М.С. Гайсинович, И.П. Крохин</i> Роль химико-токсикологических лабораторий в решении проблем сохранения здоровья населения в связи с ростом потребления спиртосодержащей продукции .....	508
<i>С.А. Парфейников, Р.В. Тавакалян</i> Изучение лекарственного обеспечения больных, страдающих цереброваскулярной патологией .....	509
<i>О.В. Петухова</i> Анализ ассортимента противоастматических лекарственных средств .....	510
<i>А.А. Подлужная</i> Определение стоимостной оценки курсового лечения больных дерматологического профиля противогрибковыми лекарственными средствами в республиканском кожно-венерологическом диспансере .....	512
<i>Е.А. Попова, Т.И. Кабакова, Е.В. Ким</i> Сравнительный анализ финансового состояния аптечного предприятия .....	513
<i>А.М. Потапов</i> Проблемы и перспективы производства отечественных фармацевтических субстанций (на примере дочернего предприятия ООО «НТФФ «Полисан» – ООО «Полисинтез») .....	517

---

<i>Е.С. Свиридова, Н.Б. Дремова, В.И. Бабкина</i> Исследование особенностей лекарственного обеспечения лиц, пострадавших от профессиональных заболеваний .....	518
<i>А.Н. Септ, В.В. Гацан</i> Анализ контингента больных уролитиазом и использования лекарственных средств на этапе стационарного лечения .....	519
<i>Т.Д. Синева, Е.А. Марченко</i> Некоторые аспекты проблемы обеспечения детского населения лекарственными препаратами в Санкт-Петербурге .....	521
<i>А.В. Смирнов</i> Использование электронных источников информации в условиях современного фармацевтического рынка .....	523
<i>А.В. Смирнов</i> Проблемы поиска фармацевтической информации в сети Internet .....	524
<i>А.В. Смирнов, Ю.В. Бондаренко</i> Риски возникновения конфликтов между поставщиками и покупателями фармацевтических товаров .....	527
<i>В.И. Телицын, Е.Н. Писаренко, Т.А. Полинская, Л.Ю. Новикова</i> Особенности льготного лекарственного обеспечения населения в Ростовской области .....	529
<i>Е.А. Тельнова</i> Современные технологии реализации механизма дополнительного лекарственного обеспечения льготных категорий населения Российской Федерации .....	530
<i>И.В. Толкачева, Н.Б. Дремова, М.М. Холявина</i> Исследование лекарственной терапии больных неспецифическим язвенным колитом .....	543
<i>Е.А. Третьякова, Г.А. Олейник</i> Оценка динамики показателей рентабельности аптек за 1994-2003 гг. ....	544
<i>А.Е. Трофименко, Т.И. Кабакова, Н.И. Ивенский</i> Состояние локального рынка парафармацевтических товаров для стоматологии .....	547
<i>Б.А. Тхориков, Н.Б. Дремова</i> Исследование, анализ и оценка имиджа фармацевтических предприятий .....	549
<i>Л.В. Устинова, А.В. Гришин</i> Внедрение стандартов обслуживания как фактор повышения конкурентоспособности аптечных предприятий .....	550
<i>Л.В. Устинова, А.В. Гришин</i> Основные направления поиска резервов повышения эффективности фармацевтической деятельности .....	552
<i>Е.А. Федина</i> Разработка документов для расширения номенклатуры фармацевтических специальностей .....	554
<i>Г.А. Федоренко, Д.А. Жиденко</i> Структура фармацевтической организации как элемент конкурентной борьбы .....	555
<i>Г.А. Федоренко, П.А. Осипов</i> Исследование ассортимента лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии в аптеках Дальневосточного региона .....	556

<i>Г.А. Федоренко, П.А. Осипов</i> Исследование факторов, влияющих на выбор потребителями аптечных учреждений и источников информации о лекарственных средствах .....	558
<i>А.С. Федосеев</i> Опыт и перспективы лечения микозов стоп и кистей в условиях клинического санатория.....	559
<i>А.С. Федосеев, П. Бурла</i> Эффективность препаратов «Эписофт А» и «Седакс» (Laboratoires d'Evolution Dermatologique) у лиц старших возрастных групп.....	561
<i>Д.Ю. Филипьев, И.А. Казарцев</i> Исследование способов организации системы бухгалтерского учёта и порядок формирования показателей финансовой отчетности аптеки при применении сочетания упрощённой системы налогообложения и ЕНВД.....	563
<i>А.А. Харахашян, Н.И. Гаврилина</i> Реализация дополнительного лекарственного обеспечения граждан на территории Ростовской области .....	565
<i>Г.Т. Харченко, А.А. Волкова</i> Использование методики определения товарооборачиваемости для оценки эффективности работы каналов товародвижения .....	567
<i>Г.Т. Харченко, Е.В. Шаталова</i> Возможности использования товароведческого анализа для оценки конкурентных преимуществ лекарственных средств .....	568
<i>О.В. Хорлякова, Н.Б. Дремова</i> Маркетинговый анализ ассортимента гипополидеммических средств.....	569
<i>Ю.М. Хотиль, Г.А. Федоренко, Н.А. Хотиль</i> Проблемы и перспективы системы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан России.....	570
<i>Е.В. Челомбитько, С.А. Парфейников</i> Фармакоэкономическое обоснование внедрения новых фторхинолонов для терапии осложнённых инфекций.....	572
<i>В.А. Чепракова, И.Н. Андреева</i> Оценка конкурентоспособности нестероидных противовоспалительных препаратов, селективно блокирующих циклооксигеназу-2, при терапии ревматологических больных.....	573
<i>О.В. Черепкова, В.Л. Базарный, Н.Г. Филиппенко</i> Фармакоэкономическое обоснование выбора лекарственных средств для лечения ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью в условиях стационара.....	575
<i>А.В. Чуланова, Б.Б. Сысуев</i> Оценка потребности населения и ЛПУ г. Волгограда в лекарственных средствах аптечного изготовления .....	576
<i>Е.Е. Чупандина</i> Методы получения обобщающих оценок хозяйственной деятельности фармацевтических организаций .....	578
<i>Е.Ф. Шарахова</i> Организационная приверженность фармацевтических специалистов и стабильность аптечных коллективов.....	579

---

<i>Р.И. Ягудина, Л.А. Лошаков</i> Современное состояние системы обеспечения качества лекарственных средств в Российской Федерации .....	581
<i>Н.Г. Яковлева</i> Маркетинговый анализ рынка лекарственных средств, применяемых для лечения наркологических больных в г. Пятигорске .....	583
<b>Эколого-гигиенические исследования в области фармации и медицины.....</b>	<b>585</b>
<i>С.Л. Вardосанидзе, Б.А. Гусова</i> Организация экстренной медицинской помощи населению в условиях вооружённых конфликтов..	586
<i>С.М. Дрюцкая</i> Экологическая оценка йодной недостаточности на территории Хабаровского края, эффективные методы её профилактики .....	587
<i>С.В. Дыгин</i> Динамика физической подготовленности студентов, занимающихся в группах лечебной физкультуры .....	591
<i>Е.А. Киселевская, Б.А. Гусова, И.Ю. Авалиани</i> Радиационная безопасность использования радона в лечебных учреждениях Кавминвод .....	592
<i>И.А. Колинченко</i> Учёт психодиагностических данных при разработке объективных критериев оценки эффективности санаторно-курортного лечения .....	593
<i>И.К. Парфёнова, М.С. Иванова</i> Влияние употребления жевательной резинки на переключение внимания студентов 1 курса .....	595
<i>И.П. Прокопенко</i> Оценка экологических факторов производства Melissa extracta жидкого .....	596
<i>В.Ф. Репс, Е.П. Полихрониди</i> Психодиагностика адаптивных свойств личности у студентов начальных курсов .....	597
<i>В.Ф. Репс, Е.Б. Сарибекяни, Н.Ю. Кубракова</i> Активные виды отдыха как основа психологической реабилитации студентов в процессе адаптации к экстремальным ситуациям .....	598
<i>В.Н. Стрелков, Ю.Э. Бондаренко, Л.Д. Олифер, Л.А. Клименко</i> Гигиеническая оценка здоровья студентов и возможности его улучшения .....	599
<i>В.Н. Стрелков, Г.Л. Филонова, Л.И. Косыгина, Н.А. Комракова</i> Классификация напитков, используемых в эндоэкологической реабилитации и оценка их потребительных свойств .....	601
<b>Авторский указатель .....</b>	<b>603</b>
<b>Организации, в которых выполнены исследования, опубликованные в настоящем сборнике .....</b>	<b>609</b>

**Научное издание**

**Разработка, исследование  
и маркетинг новой фармацевтической  
продукции**

***Сборник научных трудов***

***Выпуск 61***

Подготовка оригинал-макета выполнена научно-информационным отделом Пятигорской государственной фармацевтической академии в составе:

*М.В. Гаврилин,  
Т.М. Браташова,  
Л.М. Трофимчук,  
Е.А. Максимова*

Корректор *Т.Н. Щиrowsкая*

Компьютерная вёрстка *А.В. Смирнов*