

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Ключевые слова: инфузионные растворы, фармацевтическая разработка, физико-химические свойства, лекарственная форма, производственный процесс, упаковочные материалы

Приведены подходы к фармацевтической разработке внутривенных инфузионных растворов. Фармацевтическая разработка обоснована с учетом нозологии заболевания, способа внутривенного введения и предполагает изучение ключевых физико-химических, фармакокинетических и биологических характеристик действующего вещества, выбор вспомогательных веществ и их концентрации, определение и изучение функциональных характеристик инфузионных растворов, взаимодействия инфузионного раствора с тароупорочными средствами, определение критических стадий технологического процесса и другое. Такие свойства действующих вещества, как растворимость, липофильность, степень ионизации, хиральность, полиморфизм, молекулярный вес, химическое и пространственное строение, молекулярно-массовое распределение и антигенность для коллоидных носителей, пирогенность и другие, влияют на функциональные характеристики готового лекарственного средства.

N.I.Gudz', R.S.Korytnyuk, T.G.Kalynyuk, S.B.Bilous

ACTUAL QUESTIONS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF INTRAVENOUS SOLUTIONS FOR INFUSIONS

Key words: solutions for infusions, pharmaceutical development, physical and chemical properties, dosage form, technological process, packaging materials

The approaches to the pharmaceutical development of intravenous solutions for infusions are given in the article. Pharmaceutical development is grounded with taking into account the nosology of disease, method of intravenous introduction and supposes the study of main physical and chemical, pharmacokinetic and biological properties of active ingredients, choice of auxiliary substances and their concentration, determination and studying of functional characteristics of solutions for infusions, interaction of solution for infusion with packaging materials, determination of the critical stages of technological process etc. Such properties of active ingredients like solubility, lipophilicity, ionicity, chirality, polymorphism, molecular weight, chemical and spatial structure, molecular-mass distributing and antigenicity for colloidal carries, pyrogenicity etc. have influence on functional characteristics of finish products.

УДК 615.31:[547.857.4+547.7+547.638]:616.831].832-036.12

*Т.В.ЗВЯГІНЦЕВА, д-р мед. наук, проф., Л.Т.КИРИЧОК, д-р мед. наук,
Г.О.СИРОВА, канд. фармац. наук, доц., С.І.МИРОНЧЕНКО, асист.,
І.В.ТРУТАЄВ, канд. біол. наук*

Харківський національний медичний університет

**ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ КОФЕЇНУ, КАРБАМАЗЕПІНУ
ТА КАЛІЄВОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ
НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦНС У ХРОНІЧНОМУ ДОСЛІДІ**

Ключові слова: комбінація, калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїн, карбамазепін, центральна нервова система, безпечність

Необхідність пошуку нових лікарських засобів, які поєднують високу ефективність і безпеку, залишається актуальним завданням сучасної фармації та фар-

макології [7, 9]. На жаль, застосування багатьох лікарських засобів обмежується і небажаними (побічними) ефектами [1, 3, 5], у зв'язку з чим доцільно вивчати як впливе новий лікарський засіб на показники хронічної токсичності, серед яких — функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС). Крім того, відомо, що багато патологічних процесів в організмі супроводжуються хронічним болем і запаленням [10–12]. Тому доцільно було вивчити в динаміці функціональний стан ЦНС при введенні нової комбінації, що містить три діючі компоненти (кофеїн, карбамазепін, калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти), і чинить протибольову, протизапальну та протисудомну дію [4].

Матеріали та методи дослідження

Вплив дослідної комбінації на ЦНС вивчали в динаміці (вихідний фон, через 15 днів і один місяць) за величиною сумарно-порогового показника (СПП) [8] і емоційно-поведінковими реакціями (ЕПР) щурів у «відкритому полі» [6].

Досліди проведено на 20 білих статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей масою тіла 170–285 г, розподілених на дві групи. Перша група (10 щурів) була контрольною й одержувала 3 % крохмальний слиз в об'ємі 2 мл/200,0, тварини другої групи (10 щурів) одержували дослідну комбінацію в дозі 2 г/кг (з розрахунку 2 мл 20 % зависі комбінації у 3% крохмальному слизу на щура масою тіла 200 г). Дослідний препарат і 3 % крохмальний слиз вводили внутрішньощлунково за допомогою спеціального зонда щодня протягом 30 днів.

Після закінчення хронічного дослідження щурів виводили з експерименту з дотриманням правил гуманного ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1985, Київ, 2001). Фрагменти головного мозку брали для патоморфологічного дослідження (фарбування гематоксиліном-еозином та пікрофуксином за методом Ван Гізона).

Одержані цифрові дані обробляли статистично загальноприйнятими методами [2].

Результати дослідження та їх обговорення

При спостереженні за щурами контрольної групи відмічалось статистично вірогідне збільшення сумарних показників ЦНС через один місяць: $6,0 \pm 0,2$ проти $4,8 \pm 0,2$ (вихідний фон), що характеризує розвиток гальмуючих процесів у ЦНС під впливом крохмального слизу. Це поєднується із зниженням рухової активності і пригніченням дослідницької поведінки. Ступінь зниження відмічених видів діяльності стає більш вираженим по мірі подовження строків дослідження. Показники емоційних реакцій (грумінг, уринація, дефекація) варіюють в межах вихідних цифр (табл. 1).

Таблиця 1

Результати вивчення функціонального стану ЦНС у щурів контрольної групи у хронічному досліді

Показник	Вихідні дані	Дані через 5 днів	Дані через 30 днів (1 місяць)
СПП, імп/сек.	$4,8 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,2^*$
Кількість пересічених квадратів, горизонтальна рухова активність	$22,8 \pm 2,8$	$13,1 \pm 2,9$	$9,5 \pm 2,2^*$
Кількість вставань, вертикальна рухова активність	$3,2 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,3^*$	$1,3 \pm 0,6^*$
Кількість обстежених отворів	$1,7 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1^*$
Грумінг, кількість умивань	$2,7 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,3^*$	$2,1 \pm 0,7$
Уринація	$0,5 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$
Дефекація	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$

* $P < 0,05$ порівняно з вихідним фоном.

Під впливом дослідної комбінації динаміка СПП стабілізується, тому в кінці досліду сумарна здібність ЦНС ($4,1 \pm 0,3$) порівняно з контролем ($6,0 \pm 0,2$) активізується ($P < 0,05$). У тварин протягом досліду зберігається горизонтальна рухова активність і виявляється тенденція до підвищення вертикальної ($2,7 \pm 1,0$ проти $1,8 \pm 1,0$ вихідного фону). Кількість обстежених отворів знижується ($0,7 \pm 0,1$ проти $1,3 \pm 0,3$ вихідного фону), а порівняно з контролем ($0,2 \pm 0,1$) статистично вірогідно збільшується на 30-й день досліду. З емоційних реакцій відмічається підсилення уринацій на 15-й день досліду ($0,9 \pm 0,1$) порівняно з вихідними даними ($P < 0,05$) і тенденція до зменшення дефекації наприкінці досліду ($0,1 \pm 0,1$), як порівняно з контролем ($0,4 \pm 0,2$), так і з вихідним фоном ($0,6 \pm 0,2$) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати вивчення впливу комбінації кофеїну, карбамазепіну та калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти на функціональний стан ЦНС у хронічному досліді

Показник	Вихідні дані	Дані через 5 днів	Дані через 30 днів (1 місяць)
СПП, імпульс/сек.	$5,0 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3^{**}$
Кількість пересічених квадратів, горизонтальна рухова активність	$20,8 \pm 3,0$	$29,5 \pm 9,1$	$20,3 \pm 10,5$
Кількість вставань, вертикальна рухова активність	$1,8 \pm 1,0$	$2,0 \pm 0,9$	$2,7 \pm 1,0$
Кількість обстежених отворів	$1,3 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,1^{**}$
Грумінг, кількість умивань	$2,1 \pm 0,7$	$2,9 \pm 1,1$	$0,7 \pm 0,1$
Уринація	$0,3 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,2$
Дефекація	$0,6 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,3$	$0,1 \pm 0,1$

* $P < 0,05$ порівняно з вихідним фоном.

** $P < 0,05$ порівняно з контролем.

При морфологічному дослідженні в речовині головного мозку відзначається слабо виражений периваскулярний і перицелюлярний набряки, а також помірне повнокров'я судин. М'яка мозкова та павутинна оболонки також з помірно повнокровними судинами.

Висновки

1. Введення дослідної комбінації кофеїну, карбамазепіну та калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти (2 г/кг внутрішньошлунково щодня протягом одного місяця) виявляє легкий тонізуючий вплив на ЦНС, у результаті чого більшість зивчених показників (горизонтальна і вертикальна рухова активність, грумінг, уринація, дефекація) варіюють в межах вихідних цифр.

2. Нова комбінація не впливає негативно на ЦНС, що підтверджується функціональними та морфологічними показниками і може відносно безпечно застосовуватися тривалий час (1 місяць).

1. Астахов А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармадзору. — М.: Когнито-центр, 2004. — 200 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.
4. Звягинцева Т.В., Киричек Л.Т., Сыровая А.О. и др. Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». — Санкт-Петербург, 2007. — Т. 7, ч. 1. — С. 1703.
5. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. — С.Пб: Питер, 2001. — 448 с.
6. Кулагин Д.А., Федоров В.Н. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «открытого поля» / Генетика поведения. — Ленинград: Наука, 1969. — С. 35—41.
7. Осипова Н.А. // Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». — Санкт-Петербург, 2007. — Т. 7, ч. 2. — С. 1884.

8. *Сперанский С.В.* // Фармакология и токсикология. — 1965. — № 1. — С. 123–124.
9. *Трещинский А.И., Гсивая Л.В., Глумчер Ф.С.* Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства. — К.: Вища шк., 1996. — 80 с.
10. *Kolaczowska E.* Cyclooxygenases I. Role in inflammation // Cell Biology. — 2002. — № 29. — P. 533–554.
11. *Kolaczowska E.* Cyclooxygenases. II. Nonsteroidae anti-inflammatory drugs as their inhibitor // Ibid. — 2002. — № 29. — P. 555–578.
12. *Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M.* Cyclooxygenases 1 and 2 // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1998. — № 38. — P. 97–120.

Надійшла до редакції 27.05.2008.

Т.В.Звягинцева, Л.Т.Киричек, А.О.Сыровая, С.И.Миронченко, И.В.Трутаев

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ КОФЕИНА, КАРБАМАЗЕПИНА И КАЛИЕВОЙ СОЛИ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦНС В ХРОНИЧЕСКОМ ОПЫТЕ

Ключевые слова: комбинация, калиевая соль 2,4-дихлорбензойной кислоты, кофеин, карбамазепин, центральная нервная система, безопасность

Исследуемая комбинация кофеина, карбамазепина и калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты (2 г/кг, ежедневно, в течение 1 месяца) оказывает положительное влияние на функциональное состояние ЦНС в хроническом опыте на крысах. Полученные данные свидетельствуют о возможности безопасного применения исследуемой комбинации.

T.V.Zvyagintseva, L.T.Kirichec, G.O.Syrova, S.I.Mironchenko, I.V.Trutayev

THE INFLUENCE OF COMBINATION BY COFFEINUM, CARBAMAZEPINUM AND KALIUM SALT OF 2,4 DICHLORBENZOIC ACID ON CNS FUNCTION IN CHRONICAL EXPERIMENT

Key words: combination, kalium salt of 2,4-dichlorbenzoic acid, coffeinum, carbamazepinum, central neural system (CNS), safety

SUMMARY

The research's combination of coffeinum, carbamazepinum and kalium salt of 2,4-dichlorbenzoic acid (2 g/kg, everyday, 1 mounth) have positive influence on CNS function in chronical experiment by rats. The receiv's information's testity to safety of use by research's combination.

УДК 615.225.2.074:54-41

Ю.В.ТИМОШИК, аспірант, В.В.ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

ЗАСТОСУВАННЯ АЛОКСАНУ ЯК ДЕТЕКТУЮЧОГО РЕАГЕНТУ ДЛЯ АМЛОДИПІНУ БЕСИЛАТУ

Ключові слова: тонкошарова хроматографія, детектуючий реагент, алоксан, амлодипіну бесилат

Одним з фармакопейних методів, який широко використовують для аналізу та контролю якості лікарських засобів, є тонкошарова хроматографія (ТШХ). Даний метод використовують для ідентифікації, кількісного визначення лікарських засобів та домішок [1, 2, 5]. Тому розширення асортименту проявних реактивів є актуальним.